

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Steinhoff

**Verlaufsbestimmende Determinanten bei der akuten Pankreatitis –
Eine retrospektive Analyse von 391 konsekutiven Fällen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von Julia Andrea Woitalla
aus Bremen
Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gunther Weitz

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. Erik Schlöricke

Tag der mündlichen Prüfung: 11.01.2018

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 11.01.2018

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Akute Pankreatitis.....	5
1.2	Epidemiologie	5
1.3	Ätiologie.....	6
1.4	Pathogenese	7
1.5	Atlanta Klassifikation	8
1.6	Komorbiditäten.....	11
1.7	Risikostratifizierung	12
1.8	Bedeutung der Volumengabe in der Therapie der akuten Pankreatitis.....	13
1.9	Ziel und Fragestellung.....	16
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Studienablauf.....	18
2.2	Erhobene Daten.....	18
2.3	Standarddiagnostik und -therapie.....	20
2.4	Outcome	21
2.5	Statistik	21
2.5.1	Definition Regressionsanalyse	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Allgemeine Charakteristika.....	23
3.2	Volumentherapie und Auswirkung auf das Outcome	26
3.3	Einfluss von Parametern auf die Volumengabe	29
3.4	Spezifische Charakteristika der Ätiologie	31
3.5	Komorbiditäten und Komplikationen	32
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	47
6	Literaturverzeichnis	48
7	Weitere Verzeichnisse	61
7.1	Internetquellen.....	61
7.2	Abbildungsverzeichnis	61
7.3	Tabellenverzeichnis	62
8	Erklärung.....	63
9	Danksagung.....	64
10	Lebenslauf.....	65

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANC	Acute necrotic collection
AP	Alkalische Phosphatase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Examination
APFC	Acute peripancreatic fluid collection
ASAT	Aspartat-Amintransferase
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BISAP	Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
BUN	Blood Urea Nitrogen
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Groups
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HAPS	Harmless Acute Pancreatitis Score
HES	Hydroxyethylstärke
IgG4	Immunglobulin 4
IL-8	Interleukin-8
LDH	Laktatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RR	Blutdruck (nach Riva Rocci)
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
WON	Walled-off necrosis

1 Einleitung

1.1 Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis ist eine klinisch eindrucksvolle Erkrankung, die in der Regel mit plötzlich auftretenden, heftigen Oberbauchschmerzen beginnt. Der weitere Verlauf ist sehr variabel und in der Frühphase nicht vorherzusehen. Das Spektrum reicht von einer milden, selbstlimitierenden Variante bis hin zu einem schweren Erkrankungsbild, welches mit Multiorganversagen einhergehen kann (Bradley, 1993). Die meisten Episoden verlaufen mild und sind mit einem kurzen Krankenhausaufenthalt verbunden. Die schwere akute Pankreatitis tritt in etwa 15-20% der Fälle auf und ist durch ein persistierendes Organversagen charakterisiert (Banks et al., 2013; Tenner et al., 2013). Im Verlauf kann es zu lokalen Komplikationen wie der Ausbildung von Nekrosen kommen (Banks et al., 2013). Patienten, die innerhalb der ersten Tage ein persistierendes Organversagen entwickeln, haben ein erhöhtes Risiko an der Erkrankung zu versterben. Die Mortalitätsrate kann bis zu 50% betragen (Johnson et Abu- Hilal, 2004; Mofidi et al., 2006).

Leitsymptom der akuten Pankreatitis sind starke epigastrische Schmerzen, die oft gürtelförmig in den Rücken ausstrahlen. Mögliche Begleitsymptome sind Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Bei vielen Patienten fällt bei der Palpation ein Abdomen von prallelastischer Konsistenz auf, ein sogenannter „Gummibauch“. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn zwei der folgenden drei Kriterien zutreffen: eine typische Klinik mit starken abdominellen Schmerzen, ein Serumlipasewert, der mindestens dreifach über dem oberen Normalwert liegt und eine charakteristische Bildgebung (Bradley, 1993). Oft reichen die beiden ersten Punkte für die Diagnose aus. Die Höhe des Pankreasenzymanstiegs korreliert dabei nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung (Cornett et al., 2011).

1.2 Epidemiologie

Innerhalb Europas liegt die Inzidenz der akuten Pankreatitis zwischen 5 und 80 pro 100.000, in Norddeutschland bei 19,7 pro 100.000 Einwohner (Lankisch et al., 2002). Die Inzidenz variiert von Land zu Land, dies lässt sich unter anderem auf unterschiedliche Risikofaktoren, wie zum Beispiel Alkoholkonsum, zurückführen (Yadav et Lowenfels, 2006). In den letzten

Jahren ist eine Zunahme der Inzidenz zu beobachten. Eine Erklärung dafür könnte die routinemäßige Testung der pankreatischen Enzyme in der Notaufnahme bei Patienten mit abdominellen Schmerzen sein (Yadav et Lowenfels, 2006; Tonsi et al., 2009). Darüber hinaus ist auch eine Zunahme der biliären Pankreatitiden zu verzeichnen, die mit einer steigenden Rate an übergewichtigen Patienten in Zusammenhang steht (Tonsi et al., 2009). Die Mortalitätsrate hat sich in den letzten Jahren nicht wesentlich verändert (Eland et al., 2000; Goldacre et Roberts, 2004). Eine biliäre Genese steht bei Frauen an erster Stelle, während übermäßiger Alkoholkonsum überwiegend bei Männern eine Rolle spielt (Yadav et Lowenfels, 2006; Frossard et al., 2008). Bei Männern liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei etwa 51,6 Jahren, bei Frauen sind es 60,7 Jahre (Lankisch et al., 2002). Die Inzidenz- und Mortalitätsraten nehmen mit steigendem Alter zu (Trapnell et Duncan, 1975; Corfield et al., 1985; Floyd et al., 2002).

1.3 Ätiologie

In den westlichen Ländern sind Gallengangsteine und Alkoholabusus die weitaus häufigsten Ursachen der akuten Pankreatitis. Zusammen machen sie etwa 70-80% der Erkrankung aus (Wang et al., 2009). Daneben gibt es noch weitere Faktoren, die als Auslöser infrage kommen. Das Risiko, eine akute Pankreatitis nach ERCP zu entwickeln, liegt bei etwa 5% (Freeman et al., 1996). 1,4-3,4% der Fälle werden durch Medikamente induziert (Lankisch et al., 1995; Barreto et al., 2011). Die Daten beruhen auf einigen Fallstudien und häufig ist es schwierig, Medikamente eindeutig als Ursache zu identifizieren. Bis heute wurden über 100 Arzneimittel beschrieben, die mit dem Auftreten der akuten Pankreatitis assoziiert sind (Badalov et al., 2007). Azathioprin, Asparaginase, Aminosalicylate, Estrogene, Furosemid, 6-Mercaptopurin, Statine, Tetrazyklin, Thiazide und Valproat sind die häufigsten davon. Weiterhin kann die Erkrankung auch durch Infektionen, Traumata, Tumore, Hypertriglyzeridämien, Hyperkalzämien, Autoimmunerkrankungen oder ein Pankreas divisum verursacht werden. In 15-25% der Fälle bleibt die Genese unklar (Frossard et al., 2008). Ob die Ätiologie auch eine Rolle bezüglich der Komplikationsraten spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine prospektive Studie kam zu dem Ergebnis, dass es keine wesentlichen Unterschiede bei der Rate an infizierten Nekrosen und der Mortalität bei biliärer, äthyltoxischer oder Pankreatitis anderer Genese gab (Uhl et al., 1996). In einigen anderen Studien wurde die idiopathische Pankreatitis als Entität mit einer sehr hohen

Mortalität beschrieben (de Beaux et al., 1995; Bai et al., 2007; Chen et al., 2013). Kontroverse Aussagen gab es bei der biliären Pankreatitis. Hier finden sich Angaben zu einer sehr geringen Sterblichkeitsrate im Vergleich zu anderen ätiologischen Gruppen (Omdal et al., 2011), an anderer Stelle wurden aber auch häufiger schwere und nekrotisierende Verläufe beschrieben (Uomo et al., 2007). Lankisch et al. (1999) beobachteten häufiger nekrotisierende Verläufe bei alkoholtoxischer Genese.

1.4 Pathogenese

Bisher gab es viele Versuche, die Pathogenese der akuten Pankreatitis zu erklären. 1856 hat der französische Physiologe Claude Bernard (1813-1878) galligen Reflux in den Pankreasgang als Auslöser für die akute Pankreatitis vermutet (Bernard, 1856). Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Chiari (1851-1916) die Autodigestion des Organs als Pathomechanismus (Chiari, 1889). Eugen Opie (1873-1971) stellte 1901 die „common channel hypothesis“ auf, die auf der Annahme beruhte, dass ein Gallenstein sowohl den Ductus choledochus als auch den Ductus pancreaticus verschließen könne (Opie, 1901). Da die Ätiologie der Erkrankung aber nicht nur durch Gallengangsteine bedingt ist, wird die Pathogenese weiterhin kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass bestimmte Trigger eine unangemessene Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin in den Azinuszellen verursachen (Jha et al., 2009). Protektive intrazelluläre Mechanismen, die die Trypsinaktivität reduzieren oder die Aktivierung von Trypsinogen verhindern sollen, werden unterdrückt. Trypsin initiiert die Aktivierung weiterer Enzyme (Phospholipase A2, Elastase), des Komplementsystems als auch des Kinin-Kallikrein-Systems (Frossard et al., 2008). Weiterhin kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1, Interleukin 6 und Interleukin 8. Letztendlich führt die vorzeitige Enzymaktivierung innerhalb des Organs zu einer Autodigestion sowie zu einer lokalen Entzündungsreaktion (siehe Abbildung 1).

Eine erhöhte Gefäßpermeabilität verursacht die Sequestrierung größerer Mengen Flüssigkeit. In der Frühphase kann die Kaskade verschiedener entzündlicher Mediatoren ein SIRS auslösen, woraus sich auch ein Organversagen entwickeln kann. In der Regel ist das Organversagen in dieser Phase nicht mit einer Infektion assoziiert (Tenner et al, 1997). Wenn es zu einem nekrotisierenden Verlauf kommt, manifestiert sich dieser meist in der

späten Phase der Erkrankung. 40-70% der Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis können eine Nekroseninfektion entwickeln, dabei kann es weiterhin zu septischen, systemischen Komplikationen und einem Multiorganversagen kommen (Schmid et al., 1999, Al Mofleh et al., 2008).

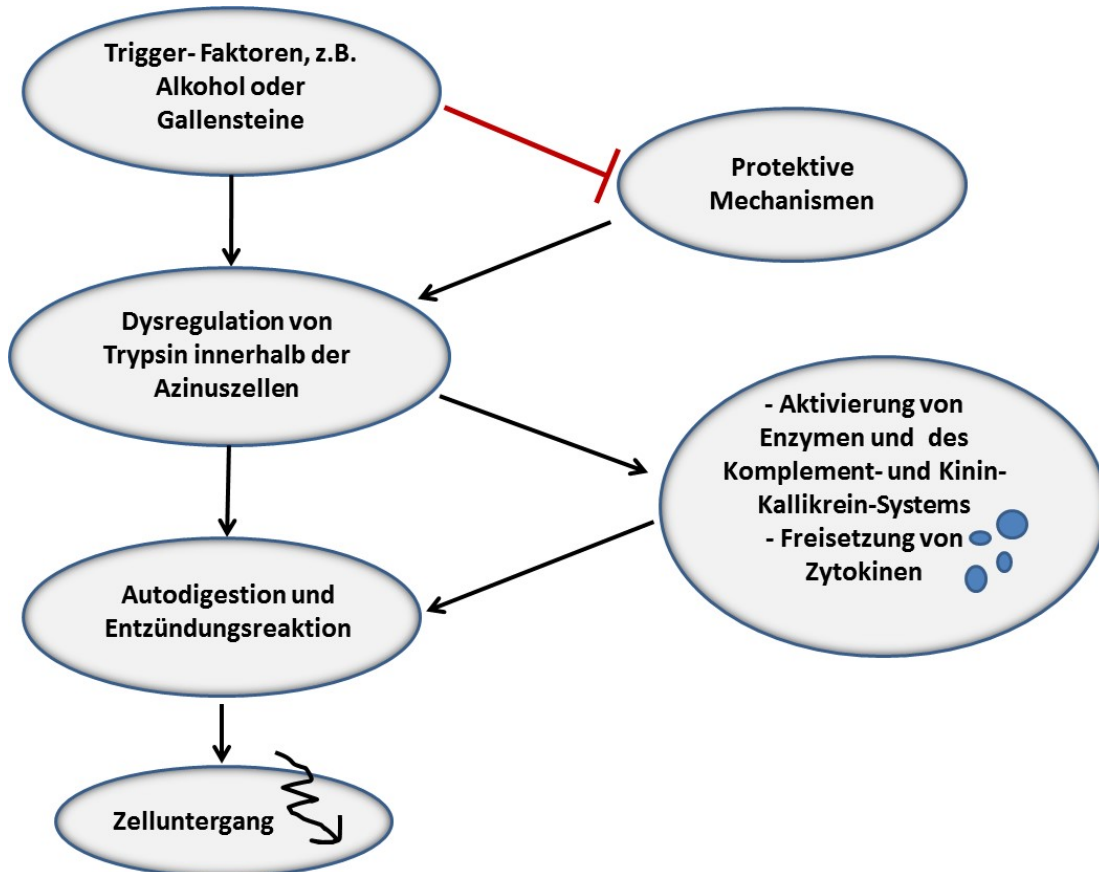


Abbildung 1: Pathogenese der akuten Pankreatitis (Eigene Darstellung, angelehnt an Frossard et al., 2008)

1.5 Atlanta Klassifikation

Ein Versuch, eine einheitliche Klassifikation für die akute Pankreatitis zu erstellen, wurde 1992 bei einem internationalen Konsensus in Atlanta (USA) unternommen (Bradley, 1993). Die akute Pankreatitis wurde dabei als akuter entzündlicher Prozess des Pankreas mit variabler Beteiligung lokaler Gewebestrukturen und entfernter Organsysteme definiert. Es gab die Unterteilung in zwei Kategorien: die milde und die schwere akute Pankreatitis. Die milde akute Pankreatitis wurde als minimale Organdysfunktion mit folgenloser Ausheilung, die schwere akute Pankreatitis mit dem Vorhandensein eines Organversagens und/oder lokalen Komplikationen beschrieben. Organversagen wurde anhand von Zeichen eines Schocks, pulmonaler Insuffizienz, Nierenversagen oder gastrointestinaler Blutung definiert.

Lokale Komplikationen beinhalteten Nekrose, Abszess oder (akute) Pseudozyste (Bradley, 1993). Obwohl sich die Klassifikation insgesamt als nützlich erwiesen hat, waren doch einige Definitionen nicht eindeutig und verwirrend. Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie des Organversagens und der peripankreatischen Flüssigkeitsansammlungen, nicht zuletzt bedingt durch eine verbesserte Bildgebung, haben eine Revision dieser Klassifikation notwendig gemacht.

Die revidierte Atlanta Klassifikation von 2012 (Banks et al., 2013) definiert zwei Phasen der Erkrankung, die ineinander übergehen können: eine frühe und eine späte Phase. Während der frühen Phase, die etwa eine Woche dauert, kann sich ein SIRS manifestieren (Muckart et Bhagwanjee, 1997; Johnson et Abu-Hilal, 2004). Auf ein SIRS kann ein kompensatorisches, anti-inflammatorisches Response-Syndrom (CARS) folgen (Cobb et al., 2004). Dabei wird das Immunsystem herunterreguliert und kann dazu beitragen, dass sich das Risiko einer Infektion erhöht. Bei einem persistierenden SIRS besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Organversagens (Mofidi et al., 2006; Singh et al., 2009), welches transient (<48h) oder persistierend (>48h) sein kann. Die späte Phase der akuten Pankreatitis kann Wochen oder Monate dauern und ist durch das Auftreten von lokalen Komplikationen (APFC, pankreatische Pseudozyste, ANC, WON), systemischen Komplikationen und/oder dem Vorhandensein von transientem oder persistierendem Organversagen charakterisiert (Banks et al., 2013). Die späte Phase tritt nur bei Patienten mit moderater oder schwerer Pankreatitis auf (Definition siehe Tabelle 1).

Weiterhin wird die Erkrankung in zwei Formen unterteilt: die interstitiell ödematöse sowie die nekrotisierende Pankreatitis. Die Mehrheit der Patienten erkrankt an der milden, ödematösen Form. Diese zeichnet sich durch ein Fehlen von Parenchym- und peripankreatischen Nekrosen in der Bildgebung aus. Normalerweise ist hier eine Vergrößerung des Organs zu erkennen, APFCs können auch vorhanden sein. Die klinischen Symptome klingen meist innerhalb einer Woche ab (Singh et al., 2011). Etwa 5-10% der Patienten entwickeln eine nekrotisierende Pankreatitis. Nekrosen können im Pankreasparenchym, im peripankreatischen Gewebe oder in beiden auftreten. Pankreatische und peripankreatische Nekrosen können steril bleiben oder sich infizieren. Eine sekundäre Nekroseninfektion ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Petrov et al., 2010).

Ein wichtiger Baustein der revidierten Atlanta Klassifikation von 2012 ist die neue Einteilung des Schweregrads in drei Kategorien: mild, moderat und schwer (Vege et al., 2009; Petrov et Windsor, 2010; de Madaria et al., 2010). In Tabelle 1 findet sich eine genauere Erklärung dieser Definition und stellt die Charakteristika der neuen und alten Atlanta Klassifikation gegenüber. Die Terminologie der revidierten Klassifikation beinhaltet transientes (<48h) und persistierendes Organversagen (>48h) sowie lokale oder systemische Komplikationen. Es werden drei Organsysteme evaluiert, um das Organversagen besser definieren zu können: das respiratorische, kardiovaskuläre und das renale System. Die neue Klassifikation nutzt dafür das modifizierte Marshall Scoring-System (Marshall et al., 1995). Ein Organversagen liegt dann vor, wenn ein Score von 2 oder mehr erreicht ist: $pO_2/FiO_2 < 300$ (respiratorisch), Creatinin $> 170 \mu\text{mol/l}$ oder Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenerkrankung (renal), und ein systolischer Blutdruck $< 90\text{mmHg}$, der nicht auf adäquate Flüssigkeitsgabe angesprochen hat (kardiovaskulär).

Atlanta Klassifikation (1992)	Revidierte Atlanta Klassifikation (2012)
Milde AP Minimale Organdysfunktion Folgenlose Ausheilung (Restitutio ad integrum) Abwesenheit von Organversagen oder lokalen Komplikationen	Milde AP Kein Organversagen Keine lokalen oder systemischen Komplikationen
	Moderate AP Transientes Organversagen (< 48h) Lokale oder systemische Komplikationen möglich
Schwere AP Organversagen und /oder lokale Komplikationen	Schwere AP Persistierendes Organversagen (> 48h) Einfaches- oder Multiorganversagen

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der akuten Pankreatitis nach Atlanta Klassifikation (Bradley, 1993) und revidierter Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013), AP= Akute Pankreatitis

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen besteht darin, dass die Einteilung des Krankheitsschweregrads bei der revidierten Atlanta Klassifikation (2012) nach systemischen Komplikationen erfolgt, während diese in der Atlanta Klassifikation (1992) nicht berücksichtigt wurden.

Eine systemische Komplikation wird als eine durch die Pankreatitis ausgelöste Verschlechterung oder Exazerbation einer vorbestehenden Erkrankung, wie zum Beispiel einer chronischen Lungenerkrankung oder chronischen Herzinsuffizienz, definiert (Banks et al., 2013).

In der aktuellen Klassifikation werden lokale Komplikationen anhand von objektiven Kriterien, die hauptsächlich auf morphologischen Kriterien basieren, definiert (Tabelle 2).

Nomenklatur	Auftreten	CT- Kriterien
Akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung (APFC)	in früher Phase der interstitiell ödematösen Pankreatitis	homogene Ansammlung, keine Kapsel vorhanden
Pankreatische Pseudozyste	Kann sich entwickeln, wenn eine akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung mehr als vier Wochen bestehen bleibt	gut abgrenzbare Kapsel mit umgebendem entzündlichem Gewebe; enthält keine festen Anteile
Akute nekrotische Flüssigkeitsansammlung (ANC)	tritt während der ersten vier Wochen im Rahmen einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis auf	enthält sowohl flüssiges als auch festes nekrotisches Material
Abgekapselte Nekrose (WON)	reife Phase einer akuten nekrotischen Flüssigkeitsansammlung; entwickelt sich normalerweise in einem Zeitraum von über vier Wochen nach dem Auftreten einer nekrotisierenden Pankreatitis	gut abgrenzbare Kapsel mit umgebendem entzündlichem Gewebe; enthält sowohl flüssige als auch feste Anteile

Tabelle 2: Lokale Komplikationen nach revidierter Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013); Nekrosen können intra- und extrapancreatisch auftreten

Die revidierte Atlanta Klassifikation von 2012 soll die Terminologie der Erkrankung und ihrer Komplikationen standardisieren, sie versteht sich nicht als Leitlinie für das Management der akuten Pankreatitis (Banks et al., 2013).

1.6 Komorbiditäten

Komorbiditäten scheinen eine große Rolle bei der Mortalitätsrate zu spielen. Einige Studien haben gezeigt, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen, einem höheren Alter und der Mortalität bei akuter Pankreatitis gibt (Frey et al., 2007; Mendez-Bailon et al., 2015, Murata et al., 2015). Auch die Rate an Organversagen

wird dadurch beeinflusst (Li et al., 2010). Aus diesen Studien geht nicht eindeutig hervor, wie es sich mit Komorbiditäten und lokalen Komplikationen verhält. Carnovale et al. (2005) haben demonstriert, dass die Rate an Komorbiditäten bei Patienten, die in der frühen Phase an einem Organversagen starben, vergleichbar war mit Patienten, die in einer späteren Phase an infizierten Nekrosen gestorben sind. Ein Großteil dieser Patienten ist postoperativ und nicht zwangsläufig direkt an lokalen Komplikationen verstorben. Eine andere retrospektive Arbeit konnte bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen keine höhere Rate an Organversagen und lokalen Komplikationen nachweisen (Uomo et al., 1998).

Unter den Komorbiditäten haben Diabetes mellitus und Übergewicht einen wichtigen Stellenwert. So ist Übergewicht ein Risikofaktor für lokale und systemische Komplikationen und auch für die Mortalität (Martinez et al., 2006; Sempere et al., 2008; Wang et al., 2011; Katuchova et al., 2014). Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko, eine akute Pankreatitis zu entwickeln (Girman et al., 2010; Lai et al., 2011). Die Arbeitsgruppe um Shen (2012) kam zu dem Schluss, dass Diabetes mellitus - verglichen mit einer Kontrollgruppe - zu mehr lokalen Komplikationen geführt hat. Ebenso waren häufiger intensivmedizinische Maßnahmen notwendig, bei der Mortalität zeigte sich hingegen eine geringere Rate. Das Risiko eines Organversagens war bei beiden Gruppen vergleichbar.

Ob eine chronische Vorschädigung des Pankreas einen Einfluss auf die Rate an Organversagen und lokalen Komplikationen hat, ist bisher nicht geklärt. Patienten mit einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis wiesen eine geringere Mortalitätsrate auf und hatten eher mildere Verläufe als Patienten, bei denen keine chronische Pankreatitis vorlag (Akshintala et al., 2013).

1.7 Risikostratifizierung

Es gibt verschiedene Score-Systeme, die eine frühe Einschätzung des Schweregrads der akuten Pankreatitis erlauben sollen. Weit verbreitet sind zum einen der APACHE II Score (Knaus et al., 1985; Wilson et al., 1990) und der Glasgow Score, zum anderen der pankreasspezifische Ranson Score (Ranson et al., 1974). Sie haben eine signifikante Korrelation mit der Mortalität (Simoes et al., 2011), sind allerdings durch ihre Komplexität limitiert, da eine große Anzahl an Parametern erhoben werden muss. Zusätzlich wird beim

Ranson Score und Glasgow Score eine weitere Evaluation nach 48h benötigt (Dimagno et al., 2009).

Der BISAP Score, der der Abschätzung der Krankenhaussterblichkeit bei akuter Pankreatitis dienen soll, wurde 2008 zum ersten Mal beschrieben (Wu et al., 2008). Dieser beinhaltet Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Bewusstseinsstörung, SIRS, Alter >60 Jahre, Pleuraerguss. Singh et al. (2009) berichteten, dass Patienten mit einem BISAP Score >3 häufiger ein Organversagen entwickelten als diejenigen mit einem Score <3. Seine prognostische Genauigkeit ist vergleichbar mit der der anderen Scores (Papachristou et al., 2010, Park YJ et al., 2013).

Lankisch et al. (2009b) wollten ein Instrument entwickeln, um nicht die schweren, sondern die milden Fälle der akuten Pankreatitis früh zu erkennen - den HAPS Score. So wird ein milder Verlauf erwartet, wenn keines der folgenden Merkmale bei Aufnahme vorliegt: abdominelle Abwehrspannung, erhöhter Hämatokrit (>43% bei Männern, >39% bei Frauen) und ein erhöhtes Serum-Kreatinin ($\geq 2\text{mg/dl}$). BISAP und HAPS sind einfach anwendbar, da sie nur wenige Parameter erfordern. Sie könnten als zusätzliche Hilfsmittel in der klinischen Evaluation der akuten Pankreatitis eingesetzt werden (Oskarsson et al., 2011).

Unter den biochemischen Markern hat sich das CRP als nützlicher Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung erwiesen (Werner et al., 2003). Ein initialer Hämatokrit von 47% oder mehr und ein fehlender Abfall des Hämatokrits nach 24h wurden als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung von pankreatischen Nekrosen beschrieben (Baillargeon et al., 1998; Brown et al., 2000; Gan et Romagnuolo, 2004). Erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-Level waren mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (Wu et al., 2009).

1.8 Bedeutung der Volumengabe in der Therapie der akuten Pankreatitis

Eine kausale Therapie der akuten Pankreatitis existiert nicht. Die Annahme, dass die initiale Gabe von viel Flüssigkeit die Mikrozirkulation des Organs verbessern und Flüssigkeitsverluste ausgleichen kann, beruht hauptsächlich auf experimentellen Tierversuchen (Knol et al., 1987; Bassi et al., 1994; Kerner et al., 1996). In früheren Arbeiten

wurde beschrieben, dass es einen Zusammenhang zwischen initialer Hämokonzentration und der Entstehung von Nekrosen gibt (Baillargeon et al., 1998; Gan et Romagnuolo, 2004). In den letzten Jahren gab es einige klinische Studien, die die Volumengabe bei akuter Pankreatitis genauer untersucht haben. Eine erste Empfehlung hinsichtlich einer intensiven Flüssigkeitssubstitution stammt aus einem Review von Tenner et al. (2004): Da der Volumenbedarf einer 70kg schweren Person - ohne Berücksichtigung des intravaskulären Verlusts durch Flüssigkeitssequestration - in den ersten 48h nach Aufnahme bereits 6 Liter beträgt, sollte das Volumen in den ersten zwei Tagen mit einer Rate von 250-300ml/h appliziert werden.

Eine kleine retrospektive Arbeit mit 39 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass alle Patienten mit einem hohen Hämatokritwert bei Aufnahme und einem fehlenden Abfall nach 24h ein erhöhtes Risiko hatten, im Verlauf Nekrosen zu entwickeln (Brown et al., 2002). Bei zwei retrospektiven Studien der Mayo Clinic (Gardner et al., 2009; Warndorf et al., 2011) kam es zu einer geringeren Rate an systemischen Entzündungsreaktionen und Organversagen, wenn den Patienten mehr als ein Drittel des gesamten 72h-Volumens am ersten Tag verabreicht wurde. Eine erste prospektive Kontraststudie aus China (Mao et al., 2009) hat an einem Kollektiv von 76 Patienten gezeigt, dass eine aggressivere initiale Flüssigkeitsgabe (10-15ml/kg/h) häufiger mit lokalen Komplikationen und höherer Mortalität assoziiert war als eine kontrollierte Flüssigkeitszufuhr (5-10ml/kg/h). Auch eine zu rasche Senkung des Hämatokrits kann die Inzidenz der Sepsis und Mortalität erhöhen (Mao et al., 2010). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Beobachtungsstudie aus Japan, wo eine intensive Volumengabe in den ersten 48h nach Aufnahme zu respiratorischen Komplikationen und erhöhter Mortalität geführt hat (Kuwabara et al., 2011).

Eine retrospektive Arbeit von Wall et al. (2011) hat 1998 und 2008 zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Volumenstrategie verglichen. Im Jahre 1998 erhielten die Patienten durchschnittlich 152ml/h Flüssigkeit innerhalb der ersten 24h, im Jahre 2008 waren es 221ml/h. In der Patientenkohorte von 2008 und dem damit verbundenen aggressiveren Volumenmanagement kam es insgesamt zu einem besseren Outcome. Die Rate an Nekrosen, Mortalität sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer war signifikant niedriger.

In einer prospektiven Studie aus Spanien (de Madaria et al., 2011) wurden 247 Patienten, abhängig von der applizierten Volumenmenge in den ersten 24h, in Quartile eingeteilt. Die höchste Quartile (>4,1 Liter in 24h) war mit der höchsten Rate an persistierendem Organversagen sowie Exsudaten assoziiert. Die beste Prognose war bei der Gruppe mit moderater Volumentherapie (3,1 - 4,1 Liter in 24h) zu verzeichnen. Eckerwall et al. (2006) berichteten, dass Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, die innerhalb der ersten 24h mehr als 4 Liter Volumen erhalten haben, häufiger respiratorische Komplikationen entwickelt haben als die, die initial weniger als 4 Liter erhielten.

Basierend auf den Ergebnissen oben genannter Studien empfiehlt die aktuelle amerikanische Leitlinie (Tenner et al., 2013) für alle Patienten eine Flüssigkeitsgabe von 250-500ml/h innerhalb der ersten 12 bis 24h, sofern nicht kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen bestehen. Weiterhin sollte die Volumengabe alle 6h überprüft werden. Therapeutisches Ziel sollte ein Abfall des Blut-Harnstoff-Stickstoff-Levels sein.

In einer kontrollierten, randomisierten Arbeit von Wu et al. (2011) wurde der Effekt einer zielgerichteten Volumentherapie auf die systemische Entzündungsreaktion bei akuter Pankreatitis untersucht. Nachdem sich in einer Zwischenanalyse herausgestellt hat, dass die Prävalenz der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) in der Kontrollgruppe deutlich niedriger als erwartet war, und auch eine starke Überlappung bei der applizierten Volumenmenge beider Therapiearme vorlag, wurde die Studie abgebrochen. Die neu geschätzte Anzahl hätte 320 Studienpatienten pro Therapiearm (Standard vs. Interventionsgruppe) erfordert. Als Nebenaspekt dieser Arbeit wurde die Zusammensetzung der applizierten Flüssigkeit genauer betrachtet, dabei wurden Ringer-Laktat und Kochsalzlösung miteinander verglichen. Bei Patienten, die Ringer-Laktat erhielten, kam es zu einer geringeren systemischen Entzündungsreaktion nach 24h (signifikant niedrigeres Auftreten eines SIRS und geringere CRP-Werte). Auch bei anderen Erkrankungen scheint Ringer-Laktat zu einem verbesserten Outcome und Elektrolyt-Gleichgewicht zu führen (Cho et al., 2007; Khajavi et al., 2008). Möglicherweise könnte die Applikation größerer Mengen Kochsalzlösung eine hyperchlorämische Azidose ausgelöst haben (Wu et al., 2011).

In einer anderen prospektiven Studie mit 120 Patienten (Zhao et al., 2013) wurde die Wirkung von Kochsalz der Kombination aus Kochsalz und HES sowie der zusätzlichen Gabe von Glutamin gegenübergestellt. Kochsalz und HES (+/- Glutamin) waren bei der Behandlung der schweren akuten Pankreatitis der alleinigen Gabe von Kochsalz überlegen. Es fanden sich weniger respiratorische und abdominelle Infektionen, ebenso waren die Werte von CRP, IL-8 und Serum-Endotoxin niedriger als in der Vergleichsgruppe.

Dass der zentralvenöse Druck alleine kein guter Prädiktor für eine adäquate Flüssigkeitstherapie ist, zeigten Mole et al. (2011). Patienten, die die Erkrankung nicht überlebt haben, haben insgesamt weniger Volumen bekommen, hatten aber einen höheren zentralvenösen Druck.

1.9 Ziel und Fragestellung

Wir nehmen an, dass die Volumengabe eine wichtige Rolle bei der Behandlung der akuten Pankreatitis spielt. Wir wissen aber nicht, ob die initiale Gabe von viel Flüssigkeit einen schweren Verlauf abwenden oder lokale Komplikationen verhindern kann. Innerhalb der ersten 48h nach Aufnahme ist es schwierig vorherzusagen, wie sich die Erkrankung entwickeln wird.

Es ist erwiesen, dass die akute Pankreatitis verschiedene Ursachen hat, Alkohol und Gallengangssteine sind die häufigsten davon. Bisher ist jedoch unklar, ob und wie unterschiedliche Ätiologien den weiteren Verlauf der Erkrankung beeinflussen können. Ebenso ist bekannt, dass Komorbiditäten mit Organversagen und Mortalität assoziiert sind. Bisher nicht beschrieben ist der Effekt von Komorbiditäten auf lokale Komplikationen der akuten Pankreatitis.

Mit dieser retrospektiven Arbeit sollte der Effekt der Volumengabe innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme evaluiert werden. Mit der Analyse des Outcomes in einem unselektierten Patientenkollektiv wollten wir ein annähernd optimales Volumen für Patienten mit akuter Pankreatitis bestimmen. Wir haben auch angestrebt, Parameter zu finden, die die Entscheidung der verabreichten Volumenmenge beeinflusst haben. Weiterhin sollten daraus resultierende Auswirkungen auf das Outcome untersucht werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Charakteristika verschiedener

ätiologischer Gruppen. Unsere Theorie war, dass es Unterschiede bei den Charakteristika gibt, die für Therapie und Prognose relevant sein könnten. Zusätzlich wollten wir analysieren, in welchem Zusammenhang Komorbiditäten und Komplikationen stehen.

Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss hat die initiale Volumengabe auf das Outcome?
2. Gibt es ein optimales Volumen für die Therapie der akuten Pankreatitis?
3. Welche Parameter bestimmen die Entscheidung der applizierten Volumenmenge und welchen Einfluss nehmen diese Parameter auf einen Zusammenhang zwischen Volumengabe und Outcome?
4. Was charakterisiert Patienten mit einem ungünstigen Verlauf?

2 Material und Methoden

2.1 Studienablauf

Für die vorliegende retrospektive Kohortenstudie wurde nach Patienten mit der DRG-Kodierung „akute Pankreatitis“ gesucht, die in den Jahren 2008-2011 stationär in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, behandelt wurden. Die ausgewählten Patienten waren mindestens 18 Jahre alt. Vor Beginn wurde ein Votum bei der Ethikkommission eingeholt, welches ohne Einwände (Telefonische Befragung unter Auflagen) genehmigt wurde (Aktenzeichen 11-127).

Zunächst wurde überprüft, wie viele Patientenakten und -daten vorhanden waren und welche Patienten tatsächlich eine akute Pankreatitis hatten. Mindestens zwei der folgenden Kriterien waren für die Diagnose der akuten Pankreatitis und damit für den Einschluss in die Studie entscheidend: typische Klinik mit starken Oberbauchschmerzen, ein vom oberen Normwert mindestens dreifach erhöhter Lipasewert, und/oder eine wegweisende Bildgebung (Sonographie, Endosonographie, CT). Gründe für den Ausschluss waren: fehlende Patientenakten, unvollständige Dokumentation der Krankenakten (fehlende Laborwerte, fehlende Stations- oder Intensivkurven), eine falsche Kodierung, Verlegung aus anderen Krankenhäusern und Patienten, bei denen keine akute Pankreatitis vorlag. Die Krankenakten konnten im Archiv der Medizinischen Klinik I und die teilweise digitalisierten Akten aus dem Jahr 2011 im klinikinternen Krankenhausinformationssystem ORBIS eingesehen werden.

2.2 Erhobene Daten

Erfasst wurden Angaben zu Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Komorbiditäten und Nikotinkonsum. Darüber hinaus wurde untersucht, ob es Hinweise auf eine chronische Pankreatitis gab und ob bereits eine akute Pankreatitis in der Vorgeschichte vorgelegen hat. Hinsichtlich der Komorbiditäten wurde der Charlson-Komorbiditätsindex angewendet. Dieser berücksichtigt die Summe relevanter Begleiterkrankungen hinsichtlich der Lebenserwartung (www.geriatrie-bochum.de, 2013) und ist im Folgenden tabellarisch aufgeschlüsselt (Tabelle 3). Der Index beinhaltet 19 Erkrankungen, die mit 1-6 Punkten, je nach Schweregrad, beurteilt werden können.

Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt	1
Herzschwäche	1
Durchblutungsstörungen der Beine	1
Hirngefäßerkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Rheumatoide Weichteilerkrankungen (Kollagenose)	1
Magen-Zwölffingerdarmgeschwür	1
Leichte Lebererkrankung	1
Zuckerkrankheit (ohne Endorganschäden)	1
Halbseitenlähmung	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Zuckererkrankung mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung	2
Blutkrebs	2
Lymphdrüsenkrebs	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
Summe:	

Tabelle 3: Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson et al., 1987)

Am Aufnahmetag wurden verschiedene Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck, Aufnahmelabor (Elektrolyte, Leberwerte, Kreatinin, Glukose, Laktat, LDH, Albumin, Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Lipase, CRP) und BGA (pO₂, pCO₂, pH, BE) protokolliert. Zudem wurde ein Hämatokritwert zwischen 4 und 24h sowie der erste Hämatokritwert >24h nach Aufnahme erfasst. Bei jedem Patienten wurde dokumentiert, wann welche Bildgebung (Sonographie, Endosonographie, CT, MRT) durchgeführt wurde und der entsprechende Befund notiert.

Eine biliäre Genese wurde durch den Nachweis von Gallengangssteinen und/oder erhöhten Cholestaseparametern (ALAT, ASAT, γ -GT, AP), die sich im Verlauf wieder normalisierten, definiert. Eine alkoholtoxische Genese der Pankreatitis wurde angenommen, wenn die letzten Tage vor Krankenhausaufnahme exzessiv Alkohol getrunken wurde und/oder ein anhaltender chronischer Alkoholkonsum (>30g Alkohol/d bei Männern und >20g Alkohol/d bei Frauen) zu eruieren war. Gleichzeitig wurden andere Ursachen ausgeschlossen. Eine chronische Pankreatitis wurde anhand bildmorphologischer Zeichen (wie z.B. Kalzifikationen) identifiziert.

2.3 Standarddiagnostik und -therapie

Bei allen Patienten wurde eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Bei Cholangitis oder einem zunehmenden Ikterus kam als therapeutische Maßnahme eine ERCP mit Papillotomie zur Anwendung. Alle anderen Patienten erhielten einige Tage nach dem akuten Ereignis eine Endosonographie, um den Gallengang und das Pankreas besser beurteilen zu können. Wurden hier Steine im Gallengang detektiert, folgte im Anschluss eine ERCP mit Papillotomie. Bei biliärer Pankreatitis wurde den Patienten eine elektive Cholezystektomie im Anschluss empfohlen. Daten zur Cholezystektomie-Rate und der genaue Zeitpunkt der Operation waren nicht verfügbar.

Patienten mit erstem Schub einer akuten Pankreatitis wurden auf eine Hyperkalzämie und Hyperlipidämie getestet, bei unklarer Genese wurden zudem IgG4, Lactoferrin-Antikörper, Carboanhydrase- Antikörper sowie ANAs zum Ausschluss einer Autoimmunpankreatitis bestimmt.

Bei Patienten, bei denen sono- oder endosonographisch Nekrosen gesehen wurden oder bei denen es innerhalb von vier Tagen zu keiner Besserung der Beschwerden kam, wurde eine CT-Untersuchung des Abdomens durchgeführt. Die Diagnose einer nekrotisierenden Pankreatitis wurde anhand von Endosonographie, CT oder im Todesfall durch eine Obduktion gestellt.

Die Standardtherapie der akuten Pankreatitis bestand aus der Gabe von Analgetika sowie einer intensiven Volumenzufuhr. Es existierten keine genauen Vorgaben, wieviel Volumen appliziert werden sollte und unterlag somit einer individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes. In den Jahren 2008-2011 wurde den Patienten standardmäßig eine chloridreiche Ringer-Lösung verabreicht. Die Menge der intravenös applizierten Flüssigkeit wurde in den ersten 24h sowie 24-48h nach Krankenhausaufnahme dokumentiert und anschließend aufsummiert.

Bei der Analgetika-Gabe wurde notiert, welche Wirkstoffe (Opiate, Nicht-Opiate) zum Einsatz kamen und wie lange eine Opiatgabe nötig war. Wenn bei den Patienten im Verlauf eine antibiotische Behandlung erforderlich war, wurde die dazugehörige Substanzklasse erfasst.

2.4 Outcome

Folgende Kriterien wurden für das Outcome der Patienten definiert: Behandlung mit Opiaten länger als drei Tage nach Krankenhausaufnahme, Krankenhausaufenthaltsdauer, Tage mit Temperaturspitzen $>37,5^{\circ}\text{C}$, maximal gemessenes CRP, Aufenthalt auf der Intensivstation, Vorhandensein von APFC und/oder Nekrosen, der Schweregrad anhand der revidierten Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013) und die Mortalität.

2.5 Statistik

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und die statistische Analyse mit SPSS (Version 21.0), Excel (Version 2010) und R (Version 2.15.0; A development Core Team 2012) durchgeführt. Die Beratung erfolgte durch Frau Prof. König des IMBS (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck).

Numerische Parameter sind hier als Median mit erstem und drittem Quartil, nicht-numerische Parameter zusätzlich prozentual angegeben. Um bei der applizierten Volumenmenge Ausreißer nach oben zu limitieren, wurde hier auf die 97,5. Perzentile winsorisiert. Es wurden vier Hauptkriterien für das Outcome der Patienten definiert, um den Einfluss der initialen Volumengabe auf das Outcome bestimmen zu können. Zum einen war dies der Schweregrad nach der revidierten Atlanta Klassifikation (milder Verlauf versus moderater oder schwerer Verlauf – dichotome Variablen), zum anderen das Auftreten von Organversagen sowie lokalen Komplikationen (keine Exsudate versus Exsudate oder Nekrosen – dichotome Variablen) und das maximal gemessene CRP (stetige Variable). Ob Nekrosen vorhanden waren oder nicht, wurde in einer weiteren binären Kategorie festgehalten.

Es wurde nun getestet, ob diese Outcomeparameter von der initialen Flüssigkeitsgabe abhängig waren oder nicht. Dazu wurden lineare und logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analysen sind im Folgenden als p-Werte mit Odds Ratio (OR) bzw. als Regressionsparameter mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben.

In einem zweiten Schritt wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um eine Relation zwischen Parametern bei Aufnahme (siehe Tabelle 4) und der innerhalb von 24h applizierten Flüssigkeitsmenge darzustellen. Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ kam hierbei eine Rückwärtsselektion zur Anwendung. Dabei sollen aus mehreren unabhängigen Variablen diejenigen Parameter gefunden werden, die die Kriteriumsvariable (Volumengabe in den ersten 24h) am besten vorhersagen. In dieser Analyse wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 errechnet, welches ein Maß für die Güte der Anpassung durch die Regressionsgerade ist. Die bei diesem Modell als signifikant identifizierten Parameter gingen dann als Kovariablen in die initiale Regressionsanalyse ein. Nun wurde noch überprüft, ob sich der Zusammenhang zwischen den Outcomeparametern und der Volumengabe verändert, wenn die Faktoren, die die Flüssigkeitsgabe beeinflussen, miteinbezogen werden.

Für die Unterschiede zwischen stetigen Variablen der vier ätiologischen Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Tests angewendet, kategorische Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson getestet. Die Unterschiede zwischen Episoden mit und ohne Komplikationen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei einem p-Wert $<0,05$ festgelegt.

Für die Erstellung der Graphiken wurden die Programme Excel und Sigmaplot verwendet.

2.5.1 Definition Regressionsanalyse

Die Regression gibt an, welcher gerichtete lineare Zusammenhang zwischen zwei oder mehr Variablen besteht. Das so genannte Bestimmtheitsmaß R^2 drückt dabei aus, wie gut die Regressionsgerade den Zusammenhang zwischen unabhängiger und abhängiger Variable wiedergibt. R^2 liegt zwischen 0 und 1, wobei der Wert $R^2=1$ dafür sprechen würde, dass jeder beobachtete Datenpunkt direkt auf der Regressionsgeraden liegt (<http://de.statista.com>, 2014).

3 Ergebnisse

Von 617 identifizierten Fällen mit der DRG Kodierung „akute Pankreatitis“ konnten nach Durchsicht der Akten 391 Fälle in die Studie eingeschlossen werden. Die Gründe für den Ausschluss von 226 Fällen sind in Abbildung 2 aufgeschlüsselt.

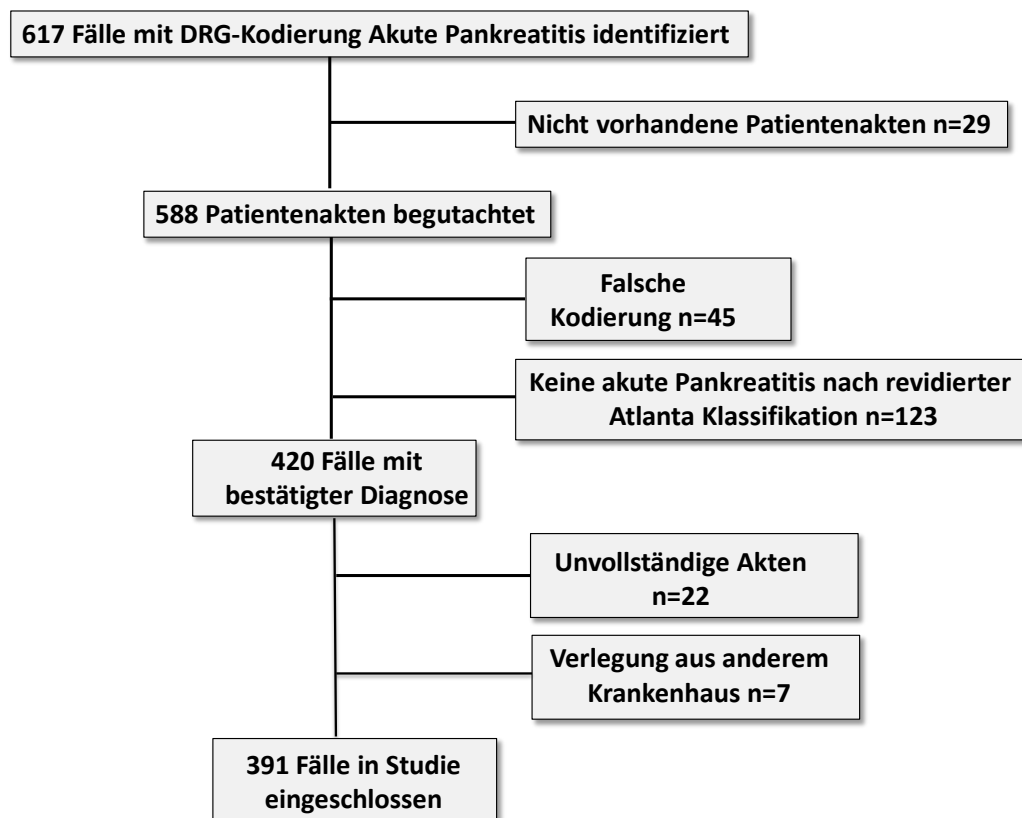


Abbildung 2: Gründe für den Ausschluss von 226 Fällen

3.1 Allgemeine Charakteristika

Von insgesamt 391 Fällen (346 Patienten) mit akuter Pankreatitis waren 217 Männer (55%) und 174 Frauen (45%). Das Alter lag im Median bei 56 Jahren. 158 Fälle (40%) wiesen einen Charlson-Komorbiditätsindex von 0 auf, bei 139 Fällen (36%) lag der Index bei 1 oder 2 und 94 Fälle (24%) hatten 3 oder mehr Punkte. Weitere Parameter, die bei Aufnahme gemessen wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt. Outcomeparameter sind in Tabelle 5 abgebildet.

Variablen	Median [1.Quartil;3.Quartil]
Gewicht (kg)	75 [67;89]
Herzfrequenz (min ⁻¹)	80 [68;95]
RR systolisch (mmHg)	140 [120;150]
Kreatinin (µmol/l)	68 [58;84]
Laktat (mmol/l)	1,4 [1,0;2,3]
Glukose (mg/dl)	132 [106;160]
Hämatokrit (%)	39,6 [36;43]
Erster Hkt >24h nach Aufnahme	35,7 [32;39]
Leukozyten (nl ⁻¹)	11,6 [9,0;15,2]
CRP (mg/l)	14 [3;55]

Tabelle 4: Parameter bei Aufnahme, angegeben sind Median [1. Quartil; 3. Quartil]. Hkt = Hämatokrit

Variablen	Anzahl (Prozent)
Schweregrad (revidierte Atlanta Klassifikation)	Mild = 207 (53%) Moderat = 163 (42%) Schwer = 21 (5%)
Lokale Komplikationen	Keine = 241 (62%) Exsudate = 96 (24%) Nekrosen = 54 (14%)
Organversagen	Kein = 335 (86%) Transient = 35 (9%) Persistierend = 21 (5%)
Analgesie mit Opiaten	≤3 Tage = 306 (78%) >3 Tage = 85 (22%)
Körpertemperaturspitzen >37,5°C	0 Tage = 199 (51%) Tage = 134 (34%) > 3 Tage = 58 (15%)
Körpertemperaturspitzen >39°C	21 (5%)
Aufenthalt Intensivstation	22 (6%)
Mortalität	12 (3%)
	Median [1.Quartil;3.Quartil]
CRP maximal (mg/l)	90 [21;189]
Krankenhausaufenthalt (Tage)	7 [5;11]

Tabelle 5: Outcomeparameter; angegeben sind Anzahl und Median [1. Quartil; 3. Quartil]

Eine chronische Pankreatitis konnte bei 17,4% der Fälle (n=68) nachgewiesen werden, überwiegend bedingt durch Alkoholabusus. 122 Fälle (31,2%) hatten eine oder mehrere akute Pankreatitiden in der Vorgeschichte, bei 269 Fällen (68,8%) war es ein Erstereignis.

Im Gesamtkollektiv war die Ätiologie der akuten Pankreatitis am häufigsten auf eine biliäre (37,1%, n=145) und am zweithäufigsten auf eine äthyltoxische Genese (31,5%, n=123) zurückzuführen. Darüber hinaus waren in 5,1% der Fälle Medikamente und in 3,3% der Fälle eine ERCP Auslöser der Erkrankung. 7,4% der Pankreatitiden ließen sich durch andere Ursachen (Hypertriglyceridämie, Tumor, Autoimmunpankreatitis, Pseudozyste, Pankreas divisum) begründen. Bei 61 Fällen (15,6%) konnte die Ätiologie nicht hinreichend geklärt werden. Alter und Geschlechterverteilung bei den verschiedenen ätiologischen Gruppen sind in Abbildung 3 angegeben.

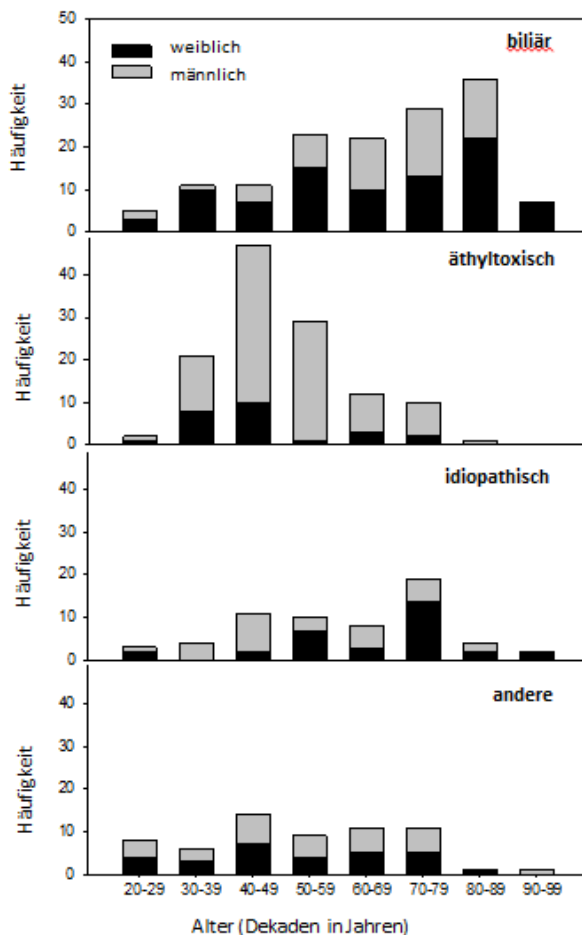


Abbildung 3: Alter und Geschlechterverteilung bei den Episoden der akuten Pankreatitis, nach Ätiologie geordnet. Häufigkeiten sind in absoluten Zahlen angegeben.

Weitere Parameter, die im Verlauf des stationären Aufenthalts erhoben wurden, waren die Analgetika- und Antibiotikagabe sowie die initiale Nahrungskarenz. 220 Patienten erhielten Opioid-Analgetika (56,6%). Die am häufigsten verwendeten Substanzen waren Buprenorphin, Pethidin und Piritramid. Zum Einsatz kamen auch Tilidin, Tramadol und Sevredol (Morphin). Als Nicht-Opioid-Analgetika wurden überwiegend Metamizol und Paracetamol eingesetzt. Bei einer Patientin war die Anlage eines Periduralkatheters erforderlich.

In 150 Fällen war im Verlauf der Erkrankung eine antibiotische Therapie notwendig (38,4%). Zur Anwendung kamen in erster Linie Ceftriaxon und Metronidazol. 41 Patienten (10,5%) erhielten Imipenem.

Betrachtet man die initiale Nahrungskarenz, so war die Mehrheit der Patienten (74,7%) nicht länger als einen Tag nüchtern. Es erfolgte meist ein langsamer Kostaufbau mit flüssiger oder leichter Kost.

3.2 Volumentherapie und Auswirkung auf das Outcome

Die Verteilung der Volumenmengen ist in den Abbildungen 4-6 dargestellt. In Tabelle 6 sind jeweils Median sowie 1. und 3. Quartil angegeben.

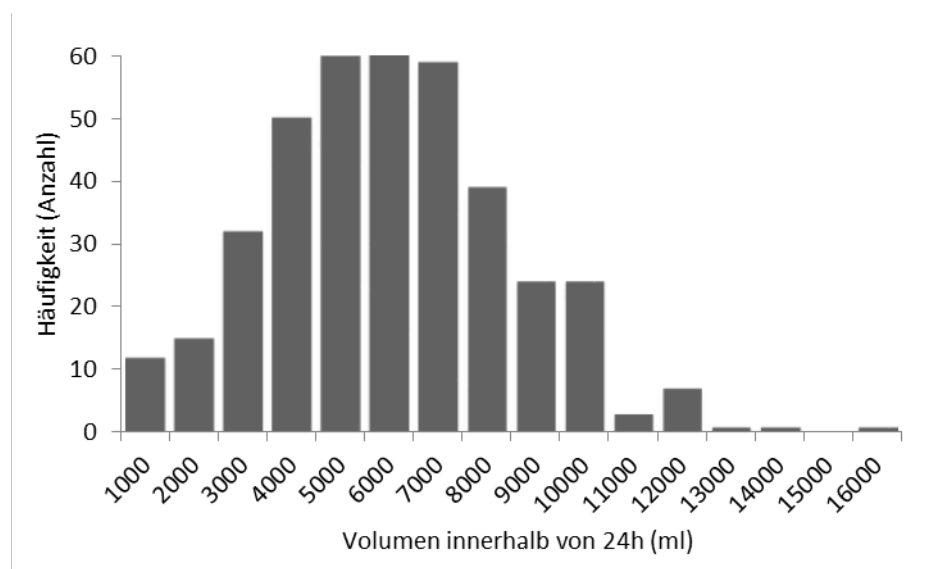


Abbildung 4: Verteilung der Volumenmenge bis 24h nach Aufnahme

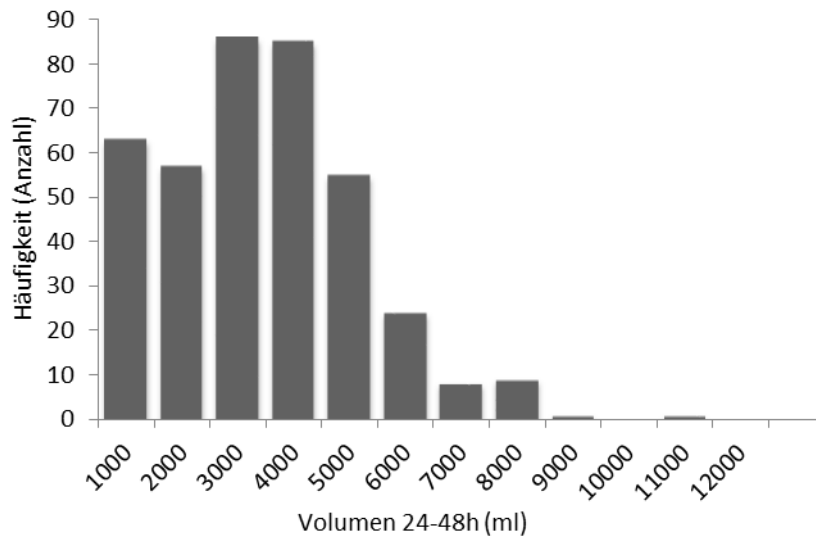


Abbildung 5: Verteilung der Volumenmenge 24-48h nach Aufnahme

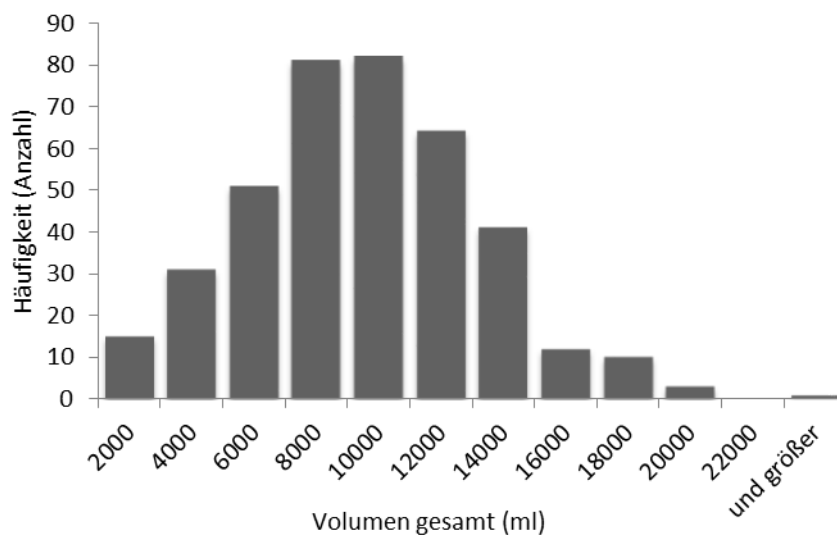


Abbildung 6: Verteilung der Volumenmenge gesamt (0-48h)

Variablen	Median	1.Quartil	3. Quartil
Volumen bis 24h nach Aufnahme (ml)	5340	3820	7100
Volumen 24-48h nach Aufnahme (ml)	3000	2000	4080
Gesamtvolumen 0-48h nach Aufnahme (ml)	8340	6045	11000

Tabelle 6: Applizierte Volumina

Eine intensivere Volumenapplikation innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme hatte ein schlechteres Outcome zur Folge. Im Hinblick auf die revidierte Atlanta Klassifikation waren hier moderate oder schwere Verläufe häufiger als milde. So errechnete sich für eine Steigerung um 1 Liter Flüssigkeit eine Odds Ratio (OR) von 1,154 für moderate und schwere Verläufe. Das Konfidenzintervall mit einem Niveau von 95% betrug 1,060; 1,256 ($p=0,0009$). Auch das Auftreten von lokalen Komplikationen wie APFCs und/oder Nekrosen wurde durch eine aggressivere Volumenzufuhr negativ beeinflusst. Eine Erhöhung um 1 Liter Volumen ergab eine Odds Ratio von 1,160 für lokale Komplikationen. Das Konfidenzintervall lag bei 1,064; 1,265 ($p=0,0008$).

Während des stationären Aufenthalts kam es bei 54 Patienten zur Ausbildung von Nekrosen (13,8%). Männliche Patienten waren dabei häufiger betroffen (72,2%). Das Auftreten von Organversagen und Nekrosen im Verlauf wurde durch die Volumengabe nicht entscheidend beeinflusst. Der Boxplot (Abbildung 7) zeigt, dass Patienten mit Nekrosen tendenziell mehr Volumen innerhalb der ersten 24h nach Krankenhausaufnahme erhalten haben als Patienten, die keine Nekrosen entwickelt haben. Hier gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

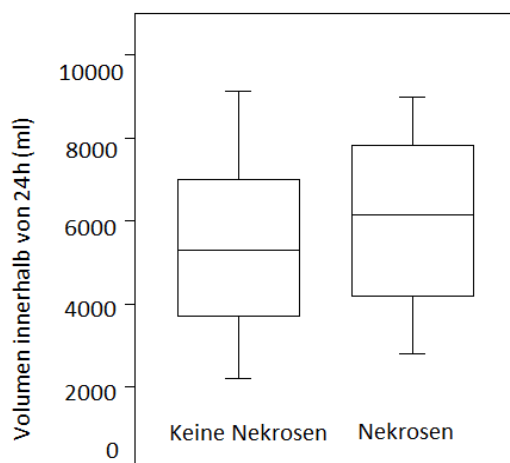


Abbildung 7: Vergleich der Volumengabe innerhalb von 24h nach Aufnahme bei Patienten mit und ohne Nekrosen (kein signifikanter Unterschied)

Zwischen der verabreichten Volumenmenge (innerhalb von 24h) und dem maximal gemessenem CRP konnte ein annähernd linearer Zusammenhang dargelegt werden (Abbildung 8), pro 1 Liter Flüssigkeit etwa 7,1 mg/l CRP. Das entspricht einem Konfidenzintervall von 2,8; 11,4 ($p=0,0014$).

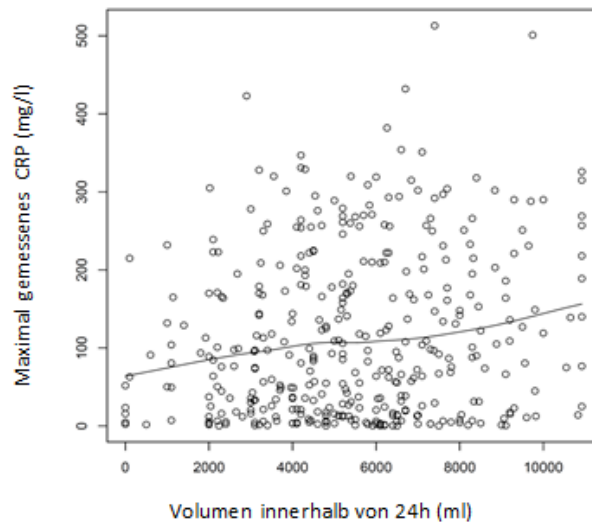


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen maximal gemessenem CRP und appliziertem Volumen innerhalb von 24h (winsorisiert)

3.3 Einfluss von Parametern auf die Volumengabe

Es wurden drei Parameter identifiziert, die einen Einfluss auf die applizierte Volumenmenge innerhalb von 24h nach Aufnahme hatten: jüngeres Alter, ein hoher Hämatokritwert sowie eine hohe Leukozytenzahl. Patienten mit diesen Charakteristika wurde demnach initial mehr Volumen verabreicht. Die anderen Parameter, die bei Aufnahme gemessen wurden (Tabelle 4), hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf die Entscheidung der applizierten Volumenmenge. Die Relationen sind in Streudiagrammen (Abbildungen 9-11) dargestellt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für dieses Modell betrug 0,101.

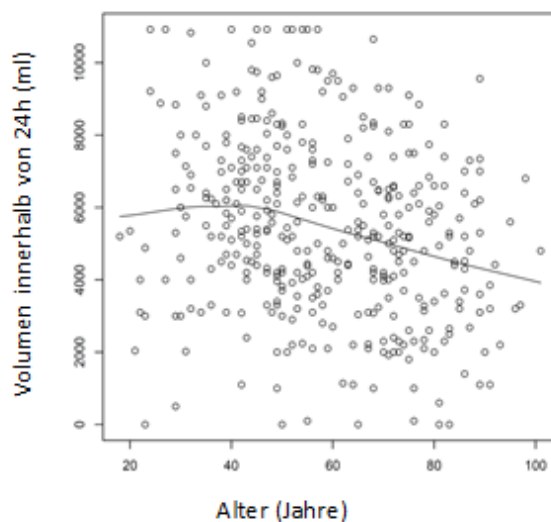


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und Patientenalter (winsorisiert)

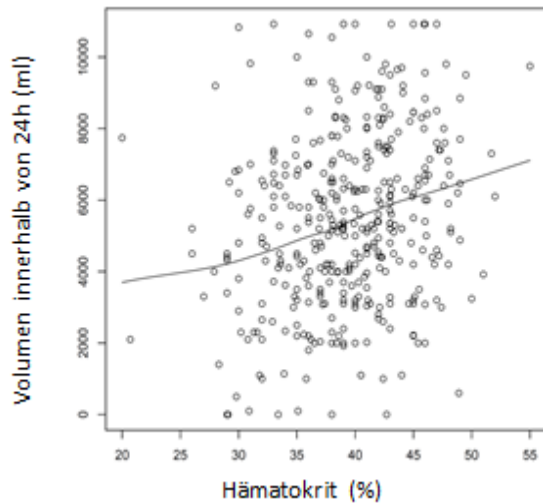


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und gemessenen Hämatokrit bei Aufnahme (winsorisiert)

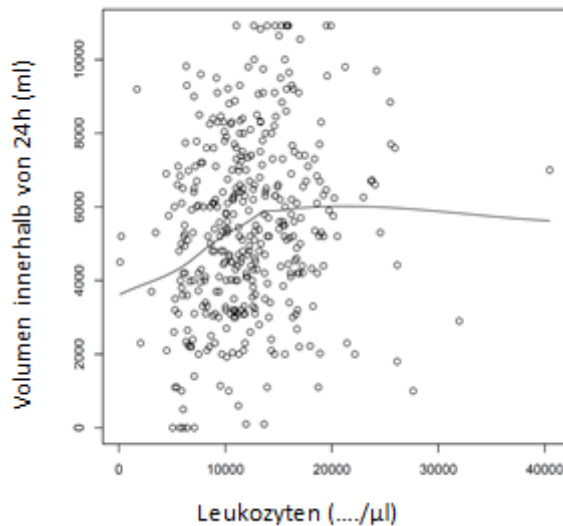


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und Leukozytenzahl bei Aufnahme (winsorisiert)

Alter, Hämatokrit und Leukozytenzahl wurden nun als Kovariablen in die initiale Regressionsanalyse integriert. Dabei zeigte sich, dass der Zusammenhang zwischen Volumengabe und Outcome zwar noch vorhanden, der nachteilige Effekt aber abgeschwächt war (siehe Tabelle 7).

Outcomeparameter	p-Wert
Atlanta Klassifikation (revidiert)	0,0075
Lokale Komplikationen	0,03994
CRP maximal	0,03504

Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Volumengabe und Outcomeparametern unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter, Hämatokrit und Leukozytenzahl

3.4 Spezifische Charakteristika der Ätiologie

Im Hinblick auf die Ätiologie der Erkrankung konnten geschlechts- und altersspezifische Unterschiede aufgezeigt werden (siehe Abbildung 3). Bei der biliären Pankreatitis nahm die Inzidenzrate mit steigendem Alter zu. Weibliche Patienten waren deutlich häufiger betroffen, hier war im vierten und sechsten Lebensjahrzehnt ein weiterer Gipfel zu verzeichnen. Bei den männlichen Patienten stand eine äthyltoxische Genese an erster Stelle, in dieser Gruppe zeigte sich in der fünften Dekade ein Maximum. Bei den idiopathischen Pankreatitiden gab es in der achten Dekade einen Häufigkeitsgipfel. Bei den restlichen Ursachen war kein eindeutiger Trend bezüglich Alter und Geschlecht zu erkennen.

Weitere Charakteristika der ätiologischen Gruppen finden sich in Tabelle 8 wieder. Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Anzahl rezidivierender Pankreatitiden, chronischer Pankreatitis, dem initialen Lipasewert, BMI, Herzfrequenz und Hämatokrit waren signifikante Unterschiede zu verzeichnen. Komorbidität, systolischer Blutdruck, Creatinin sowie Leukozyten wiesen keine Unterschiede auf. Bei den Outcomeparametern waren persistierendes Organversagen, Nekrosen und Mortalität signifikant unterschiedlich.

Biliäre Pankreatitiden waren häufiger mit einem höheren BMI sowie mit hohen Lipasewerten assoziiert. In dieser Gruppe gab es eher selten rezidivierende Episoden. Die Rate an Nekrosen (8%) und die Mortalität (1%) waren vergleichsweise niedrig. Rezidivierende und chronische Pankreatitiden waren am häufigsten durch eine alkoholtoxische Genese bedingt. Der Lipasewert bei alkoholtoxischer Pankreatitis war vergleichsweise niedrig, auch wenn chronische Pankreatitiden nicht mit berücksichtigt wurden (1297 ± 191 U/L; n=72). Dies galt ebenso für den Ausschluss von rezidivierenden Fällen (1540 ± 241 U/L; n=61). Nekrotisierende Verläufe waren bei der äthyltoxischen

Genese sehr häufig (20%), die Rate an persistierendem Organversagen (4%) und Mortalität sehr gering (1%). Im Gegensatz dazu fiel bei der idiopathischen Gruppe eine hohe Anzahl an Nekrosen (16%) und persistierendem Organversagen (16%) ebenso wie eine hohe Mortalität (10%) auf.

	Biliär	Alkohol	idiopathisch	andere	P- Wert
Anzahl der Fälle (n)	145	123	61	62	
Geschlecht (m/w)	57/88	98/25	29/32	29/33	5,2 x 10 ⁻¹⁰
Alter (Jahre)	66,5 ± 18,7	50,2 ± 12,2	61,1 ± 17,4	52,2 ± 17,8	4,6 x 10 ⁻¹⁴
BMI (kg/m ²)	28,7 ± 10,7	25,2 ± 5,4	27,9 ± 4,9	26,3 ± 5,9	4,0 x 10 ⁻³
CCI > 3 (%)	25	20	25	32	n.s.
Erneute Episode (%)	12	50	36	34	2,5 x 10 ⁻¹⁰
Chronische Pankreatitis (%)	1	41	10	16	2,7 x 10 ⁻¹⁷
Herzfrequenz (min ⁻¹)	79 ± 19	87 ± 20	78 ± 21	84 ± 19	3,8 x 10 ⁻³
RRsyst (mmHg)	138 ± 25	142 ± 25	138 ± 22	134 ± 23	n.s.
Lipase (U/L)	4591 ± 5131	1186 ± 1553	2448 ± 3612	1761 ± 2616	1,2 x 10 ⁻¹³
Hämatokrit (%)	39 ± 4	41 ± 5	39 ± 6	38 ± 6	9,2 x 10 ⁻³
Creatinin (µmol/L)	88 ± 68	90 ± 106	88 ± 84	79 ± 51	n.s.
Leukozyten (nl ⁻¹)	11,9 ± 5	12,6 ± 4,6	12,9 ± 5	11,4 ± 5,3	n.s.
Persistierendes Organversagen (%)	3	4	16	3	5,4 x 10 ⁻⁴
Nekrosen (%)	8	20	16	11	3,2 x 10 ⁻²
CRP maximal (mg/L)	105 ± 92	125 ± 106	126 ± 109	116 ± 130	n.s.
Krankenhausaufenthalt (Tage)	8,1 ± 5,7	10,1 ± 10,4	10,8 ± 12,3	10,2 ± 7,0	n.s.
Mortalität (%)	1	1	10	5	3,6 x 10 ⁻³

Tabelle 8: Charakteristika der akuten Pankreatitis, nach Ätiologie sortiert. P- Wert steht für Unterschiede zwischen den Gruppen. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. n.s. = nicht signifikant

3.5 Komorbiditäten und Komplikationen

Der maximal gemessene Charlson- Komorbiditätsindex lag bei 10, Median 1 [0;2]. 16 Patienten mit biliärer Pankreatitis hatten eine begleitende Cholangitis (11%), zwei Patienten eine Cholezystitis (1,4%). Ein akutes Delir trat bei 12 Patienten mit äthyltoxischer Pankreatitis auf (9,8%). Bei 6 Patienten kam es zu einer Thrombose der Pfortader und/oder der Milzvene (1,5%). Eine Intervention bei lokalen Komplikationen wurde bei 11 Patienten mit nekrotisierender Pankreatitis durchgeführt: transgastrale Drainagen (7), perkutane Drainage (1), transgastrale und perkutane Drainage (1), Nekrosektomie (1) und Gastrojejunostomie (1). Bei einem Patienten war die chirurgische Entfernung einer

dislozierten transgastralen Drainage erforderlich. Nach Intervention ist kein Patient verstorben.

Die Outcomeparameter aller Episoden, Erstereignissen und akut-auf-chronischen Pankreatitiden sind in Tabelle 9 dargestellt.

	Alle (n=391)	Erstereignis (n=269)	akut auf chronisch (n=68)
Organversagen			
- Kein	335 (85,7%)	224 (83,3%)	57 (83,8%)
- Respiratorisch	20 (5,1%)	15 (5,6%)	2 (2,9%)
- Renal	27 (6,9%)	23 (8,6%)	7 (10,3%)
- kardiovaskulär	18 (4,8%)	16 (5,9%)	5 (7,4%)
Lokale Komplikationen			
- keine	241 (61,6%)	74 (64,7%)	42 (61,8%)
- akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlung	96 (24,6%)	61 (22,7%)	17 (25,0%)
- akute nekrotische Flüssigkeitsansammlung	54 (13,8%)	34 (12,6%)	9 (13,2%)
- Intervention	11 (2,8%)	7 (2,6%)	4 (5,9%)
Revidierte Atlanta Klassifikation			
- mild	207 (52,9%)	43 (53,2%)	36 (52,9%)
- moderat	163 (41,7%)	108 (40,1%)	29 (42,6%)
- schwer	21 (5,4%)	18 (6,7%)	3 (4,4%)
Intensivstation	22 (5,6%)	16 (5,9%)	8 (11,8%)
Mortalität	12 (3,1%)	11 (4,1%)	1 (1,5%)

Tabelle 9: Anzahl der Komplikationen aller Ereignisse. Erstereignisse und akut-auf-chronische Pankreatitiden unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.

In Bezug auf das Outcome gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die Komplikationsrate (moderate und schwere Verläufe zusammengefasst) lag bei allen Episoden bei 47,1%, die von Erstereignissen bei 46,8% und bei akut-auf-chronischen Pankreatitiden bei 47,1%.

Betrachtet man die Episoden mit Organversagen, so zeigte sich, dass die Patienten signifikant älter waren ($p < 0,01$) und auch einen signifikant höheren Charlson-Komorbiditäts-Index ($p < 0,01$) aufwiesen (Abbildung 12). Im Hinblick auf lokale Komplikationen konnten beim Alter und Charlson-Komorbiditätsindex keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Eine leichte Tendenz für mehr lokale Komplikationen war bei jüngeren Patienten zu erkennen ($p = 0,063$). Bei der separaten Analyse ausschließlich nicht-alkoholischer Pankreatitiden ($n = 268$) ließ sich der gleiche Zusammenhang darstellen

($p=0,002$ für Organversagen und Alter; $p < 0,001$ für Organversagen und Charlson-Komorbiditätsindex; $p=0,362$ für lokale Komplikationen und Alter; $p=0,432$ für lokale Komplikationen und Charlson-Komorbiditätsindex). Bei dem Vergleich nekrotisierender und nicht-nekrotisierender Episoden gab es keine signifikanten Unterschiede bei Alter ($p=0,282$) und Komorbidität ($p=0,664$).

Insgesamt sind 12 Patienten mit akuter Pankreatitis im Krankenhaus verstorben (3%). Detaillierte Charakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 10 angegeben. Das mittlere Alter lag hier bei 73,5 Jahren, der Charlson-Komorbiditäts-Index im Median bei 4. Bei fünf Patienten bestand eine nekrotisierende Pankreatitis, sechs Patienten litten an einer fortgeschrittenen malignen Erkrankung.

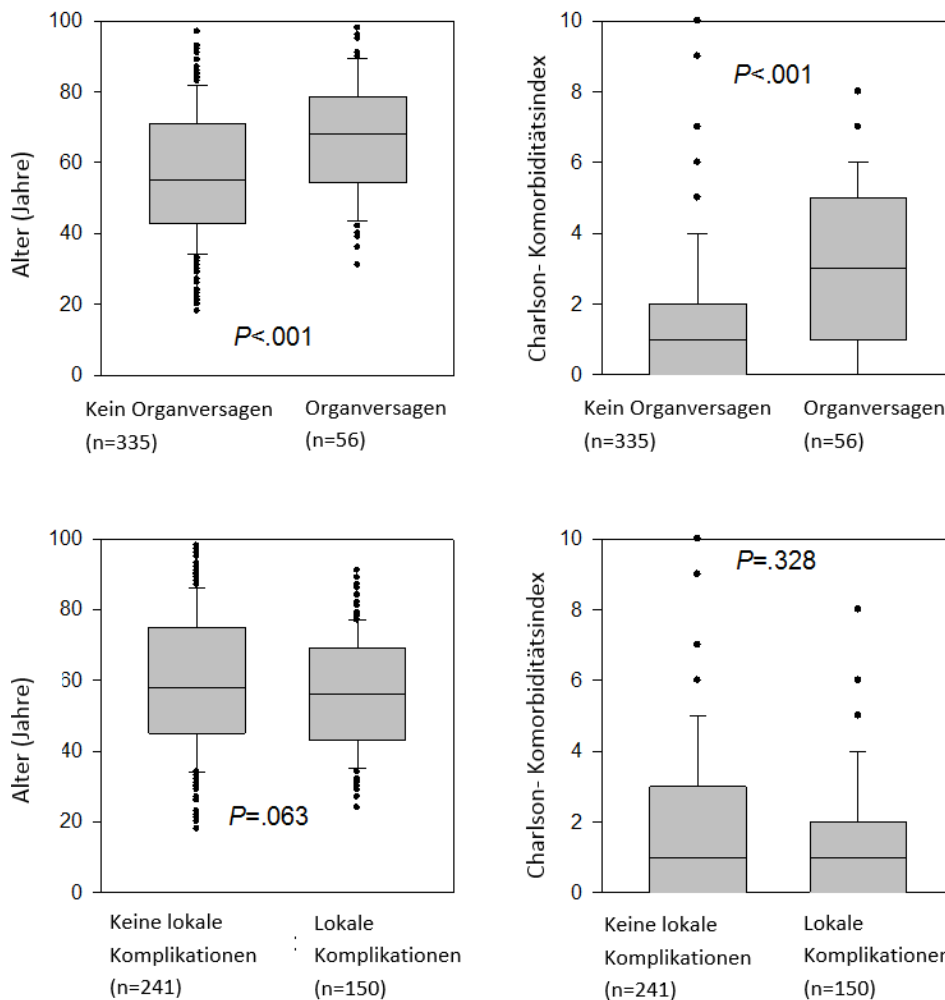


Abbildung 12: Lokale Komplikationen und Organversagen in Abhängigkeit von Alter und Charlson-Komorbiditätsindex

Tage von Aufnahme bis Tod	Alter (Jahre)	Geschlecht	Ätiologie	CCI	Haupt-Komorbiditäten	Vermutete Todesursache
2	31	m	Idiopathisch	2	Adipositas (BMI >40kg/m ²), Diabetes	*Fulminante akute Pankreatitis†
3	57	w	Andere ¹	6	fortgeschrittenes Mamma-Ca	*Fulminante akute Pankreatitis†
3	70	w	Idiopathisch	3	T-Zell-Lymphom mit Transformation	Urosepsis (E.coli), Multiorganversagen
3	78	w	Idiopathisch	4	Atherosklerose, Nierenarterienstenose	Lungenödem
4	80	m	Idiopathisch	4	Fortgeschrittenes Ösophagus-Ca	Massive Tumorblutung
5	98	w	Idiopathisch	2	Dehydratation, Niereninsuffizienz, Thrombose	Hyperkaliämie
6	85	w	Biliär	6	KHK, Demenz	Apoplex (linksseitig)
9	83	w	Biliär	2	Diabetes, Herzinsuffizienz	Pneumonie
10	65	m	Idiopathisch	5	Mundboden-Ca, KHK, chronische Pankreatitis	*Herzinsuffizienz
15	55	m	Andere ²	9	Fortgeschrittenes HCC	Multiorganversagen
16	49	m	Äthyltoxisch	3	Alkoholabusus, Korsakow-Syndrom, chronische Pankreatitis	*Nekrosen (plötzlicher Tod)†
25	77	m	Andere ³	8	Fortgeschrittenes Rektum-Ca	*Herzinfarkt†

Tabelle 10: Charakteristika der verstorbenen Patienten; CCI= Charlson- Komorbiditätsindex, KHK= Koronare Herzkrankheit, HCC=Hepatocelluläres Karzinom ¹Pankreatische Metastasen, ²Tumorerkrankung des Pankreas, ³Medikation mit Bevacizumab, *nekrotisierende Pankreatitis, †Obduktion erfolgt

4 Diskussion

Die Frage nach der optimalen Volumentherapie bei der akuten Pankreatitis ist bislang noch ungeklärt. Empfehlungen bezüglich einer aggressiven Volumensubstitution basieren hauptsächlich auf Expertenmeinungen (Tenner, 2004; Gardner et al., 2008), experimentellen Versuchen (Bassi et al., 1994; Kerner et al., 1996) sowie retrospektiven und prospektiven Analysen (Wall et al., 2011; Wu et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit sollte in erster Linie an einer unselektierten Kohorte untersucht werden, welchen Einfluss die initiale Volumengabe auf das Outcome der akuten Pankreatitis hat. Dabei wurde das verabreichte Volumen als kontinuierliche Variable betrachtet.

Eine Erkenntnis dieser Studie war, dass die intensive Volumentherapie in unserem Patientenkollektiv mit einem schlechteren Outcome assoziiert war. Bei der Applikation größerer Mengen Flüssigkeit gab es häufiger moderate oder schwere Krankheitsverläufe, häufiger auftretende lokale Komplikationen wie Exsudate (akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen) und/oder Nekrosen, sowie einen höheren maximal gemessenen CRP-Wert. Es konnten drei Parameter identifiziert werden, die den Untersucher dazu veranlasst haben, eine größere Volumenmenge innerhalb der ersten 24h zu verabreichen: jüngeres Alter, ein höherer Hämatokritwert sowie eine höhere Leukozytenzahl bei Aufnahme. Die Flüssigkeitsgabe hatte weiterhin einen nachteiligen Effekt auf das Outcome, wenn diese drei Faktoren in die Regressionsanalyse miteinbezogen wurden, aber es zeigte sich ein abgeschwächter Zusammenhang.

Das Grundprinzip der frühen Volumentherapie bei der akuten Pankreatitis basiert auf der Beobachtung einer häufig auftretenden Hypovolämie, die durch verschiedene Faktoren wie retroperitoneale Flüssigkeitsverluste oder Erbrechen getriggert wird (Tenner et al., 2013). Eine frühe aggressive Flüssigkeitsgabe soll die Mikro- und Makrozirkulation des Organs verbessern und so die Entstehung von Nekrosen verhindern (Gardner et al., 2008). Ein initialer Hämatokrit von 47% oder mehr und ein fehlender Abfall des Hämatokrits nach 24h wurden in mehreren Arbeiten als Risikofaktoren für die spätere Entwicklung von pankreatischen Nekrosen beschrieben (Baillargeon et al., 1998; Brown et al., 2000; Gan et Romagnuolo, 2004). Lankisch et al. (2001) und Remes-Troche et al. (2005) haben auch den negativen prädiktiven Wert eines normalen Hämatokrits konstatiert. In einer

retrospektiven Studie (Brown et al., 2002) war ein Abfall des Hämatokrits nicht mit einem aggressiveren Vorgehen bei der Volumengabe assoziiert. Die frühe Flüssigkeitstherapie konnte hier das Auftreten von Nekrosen nicht verhindern. Ein Zusammenhang zwischen der Volumentherapie und der Entstehung von Nekrosen konnte auch in einigen anderen Analysen nicht nachgewiesen werden (Gardner et al., 2009; Warndorf et al., 2011; de Madaria et al., 2011). In unserem Patientenkollektiv hat ein höherer Hämatokritwert bei Aufnahme zu einer aggressiveren Flüssigkeitsgabe geführt. Unser Vergleich von Patienten mit und ohne Nekrosen hat gezeigt, dass beide Gruppen im Schnitt nahezu die gleiche Volumenmenge innerhalb der ersten 24h nach Krankenhausaufnahme erhielten, Patienten mit Nekrosen tendenziell sogar etwas mehr. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich die intensive Volumentherapie auch in unserem Kollektiv nicht protektiv auf die Entwicklung von Nekrosen ausgewirkt hat. Demgegenüber steht die retrospektive Patientenstudie von Wall et al. (2010) mit dem Vergleich zweier Patientenkohorten 1998 und 2008 und der Andeutung, dass durch ein aggressiveres Volumenmanagement weniger nekrotisierende Verläufe auftraten. In einer anderen Arbeit wurde im Laufe dieser zehn Jahre jedoch eine geringere Inzidenz an nekrotisierenden Pankreatitiden beobachtet (Lankisch et al., 2009a), sodass das Resultat von Wall et al. (2010) womöglich gar nicht auf die intensivere Volumentherapie zurückzuführen ist.

Die Menge der applizierten Flüssigkeit war bei uns höher als in vergleichbaren Studien (de Madaria et al., 2011; Wall et al., 2011) und stimmt annähernd mit früheren Empfehlungen (Tenner, 2004) überein. Es wurde beschrieben, dass eine intensivere Volumentherapie häufiger mit respiratorischen Komplikationen und persistierendem Organversagen assoziiert ist (Eckerwall et al., 2006; de Madaria et al., 2011). Bei der schweren akuten Pankreatitis hatte ein aggressives Volumenmanagement im Vergleich zu einer kontrollierten Volumengabe eine vermehrte Flüssigkeitssequestration und abdominelles Kompartmentsyndrom sowie eine geringere Überlebensrate zur Folge (Mao et al., 2009). In unserer Studie kam es bei einer aggressiveren Volumengabe nicht zu einer höheren Rate an Organversagen. Insgesamt betrachtet war die Rate an persistierendem Organversagen in unserem Kollektiv eher gering. Dagegen wurde das Auftreten von lokalen Komplikationen als auch der Krankheitsschweregrad durch eine aggressivere Volumenzufuhr negativ beeinflusst. Wir denken, dass dieses Ergebnis überwiegend durch

akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen als auch durch eine Hypervolämie zu erklären ist, wie frühere Arbeiten bereits gezeigt haben (Mao et al., 2009; de Madaria et al., 2011). Dass sich unter aggressiver Volumentherapie signifikant mehr Nekrosen entwickelt haben, hat sich in unserer Arbeit zumindest nicht bestätigt.

In einer Publikation (de Madaria et al., 2014) waren ein junges Alter, höhere Hämatokrit- und Glukoselevel, eine alkoholtoxische Genese der Pankreatitis und ein SIRS unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Flüssigkeitssequestration in den ersten 48h nach Aufnahme. Diese Patienten hatten ein erhöhtes Risiko für lokale oder systemische Komplikationen sowie einen längeren Krankenhausaufenthalt. Diese Beobachtung wurde in einer aktuellen Arbeit (Sinha et al., 2016) weitgehend bestätigt. Auch wir haben mit einem jüngeren Alter, erhöhtem Hämatokrit und erhöhter Leukozytenzahl bei Aufnahme Parameter identifiziert, die dazu veranlasst haben, eine höhere Volumenmenge zu applizieren. Der Zusammenhang zwischen der Volumentherapie und den Exsudaten in unserer Studie muss nicht zwangsläufig eine Folge von erhöhter Volumenbelastung sein, sondern könnte auch mit den oben genannten Faktoren assoziiert sein. Diese sollten in weiteren Studien zur Volumentherapie bei akuter Pankreatitis berücksichtigt werden.

Auch der Blut-Harnstoff-Stickstoff hat sich als wichtiger prognostischer Marker in der frühen Phase der akuten Pankreatitis erwiesen. In einer Arbeit war das initiale Blut-Harnstoff-Stickstoff-Level als auch eine Erhöhung jenes Parameters während der ersten 24h nach Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Wu et al., 2009). Eine Volumentherapie anhand des Blut-Harnstoff-Stickstoff-Levels auszurichten, war demnach der Ansatz einer weiteren Studie von Wu et al., (2011). Sowohl in der Interventions- als auch in der Standardgruppe war die applizierte Volumenmenge annähernd gleich. Um die Wirksamkeit einer zielgerichteten Volumentherapie nachzuweisen, wären umfangreichere prospektive Arbeiten erforderlich.

Unsere Daten zeigen einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen der verabreichten Volumenmenge innerhalb von 24h und dem maximal gemessenen CRP. Folglich war die Flüssigkeitstherapie mit einer stärkeren Entzündungsreaktion assoziiert. Eine Erklärung dafür könnte der hohe Chloridgehalt der applizierten Flüssigkeit sein, da im Studienzeitraum 2008-2011 nahezu ausschließlich chloridreiche Ringerlösung verwendet

wurde. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass chloridreiche Infusionen eine hyperchlorämische Azidose verursachen können und dadurch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren bei septischen Tieren stimuliert wird (Kellum, 2002; Kellum et al., 2006). In einer Patientenstudie hat sich das chloridärmere Ringer-Laktat gegenüber Kochsalzlösung bei akuter Pankreatitis als vorteilhaft erwiesen (Wu et al., 2011). Hier kam es zu einer geringeren systemischen Entzündungsreaktion nach 24h. Der Vorteil von Ringer-Laktat hat auch bei anderen Erkrankungen gezeigt, dass ein besserer Elektrolytausgleich erzielt werden kann. So wurden in einer prospektiven Patientenstudie (Khajavi et al., 2008) Ringer-Laktat und Kochsalzlösung während einer Nierentransplantation verglichen. Hyperkaliämie und Azidose traten signifikant häufiger auf, wenn Kochsalzlösung verabreicht wurde. Auch bei der Behandlung der Doxylamin-induzierten Rhabdomyolyse war bei der Verabreichung von Kochsalzlösung häufiger eine metabolische Azidose zu beobachten (Cho et al., 2007). Wir denken, dass chloridreiche Flüssigkeiten bei der Therapie der akuten Pankreatitis zurückhaltend eingesetzt werden sollten.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeit war die Aufarbeitung der drei häufigsten ätiologischen Gruppen, auch im Hinblick auf den weiteren Verlauf der Erkrankung. Mit knapp 70% waren Gallengangssteine und Alkohol die führenden Ursachen der akuten Pankreatitis, wie es auch in der Literatur beschrieben ist (Spanier et al., 2008, Lankisch et al., 2002). Nicht mehr als 20% der Fälle sollten als idiopathisch klassifiziert werden und bevor die Diagnose einer idiopathischen Pankreatitis gestellt wird, sollte eine intensive Suche nach Gallensteinen erfolgt sein (UK Working Party on Acute Pancreatitis, 2005). Unsere Daten stimmen mit dieser Aussage überein. Wir haben sowohl mehrere laborchemische Tests als auch bildgebende Verfahren verwendet, um die Ätiologie korrekt zu bestimmen (Perez- Mateo, 2006; Ortega et al., 2011). Eine Endosonographie wurde bei den meisten unserer Patienten durchgeführt um Gallengangssteine als Ursache sicher auszuschließen und Anomalien der Pankreasmorphologie (Pankreas divisum, Tumor) zu erkennen. In früheren Arbeiten wurde die Diagnose einer biliären Pankreatitis beispielsweise nur mittels Sonographie und/oder ERCP gestellt (de Beaux et al., 1995; Uhl et al., 1996) oder die Autoren haben überhaupt keine Definition der Ätiologie gegeben (Frey et al., 2006, Uomo et al., 2007). Zu erwähnen ist auch, dass die Inzidenz der Ätiologie

in verschiedenen Ländern stark variiert (Gullo et al., 2002). Dadurch könnten unterschiedliche Ergebnisse bei den Charakteristika einzelner ätiologischer Gruppen zumindest teilweise erklärt werden.

Unser Resultat in Bezug auf demographische Merkmale ist vergleichbar mit älteren Studien (Lankisch et al., 2002; Frey et al., 2006). Die alkoholtoxische Pankreatitis war überwiegend bei Männern und jüngeren Patienten zu finden, während die Inzidenz der biliären Pankreatitis mit steigendem Alter zunahm und hier eher Frauen betroffen waren. Die Charakteristika der idiopathischen Pankreatitis sind bisher nicht ganz eindeutig. In zwei Arbeiten war die Alters- und Geschlechterverteilung bei der idiopathischen Genese vergleichbar mit der der biliären Genese (Frey et al., 2006, Chen et al., 2013). In beiden epidemiologischen Studien lag der prozentuale Anteil der idiopathischen Pankreatitis bei etwa 36% und war damit höher als andere Untersuchungen gezeigt haben (Lankisch et al., 2009c). Im Studienzeitraum 1998-2007 wurde jedoch ein stetiger Rückgang der idiopathischen Pankreatitis beobachtet (Chen et al., 2013). Dies könnte auf verbesserte diagnostische Verfahren zurückzuführen sein. Die Arbeitsgruppe um Frey hat betont, dass einige Patienten mit idiopathischer Pankreatitis möglicherweise nicht richtig klassifiziert wurden und in Wirklichkeit doch unentdeckte Gallengangssteine ursächlich waren. Die Autoren waren aber auch der Ansicht, dass davon nur ein kleiner prozentualer Anteil betroffen war. In unserem Kollektiv zeichneten sich auch Parallelen zwischen idiopathischer und biliärer Pankreatitis ab. Bei der idiopathischen Genese gab es ein Maximum in der Altersgruppe 70-79 Jahre. Im Gegensatz dazu sahen wir eine weitgehend gleichmäßige Alters- und Geschlechterverteilung bei anderen Ursachen der akuten Pankreatitis.

Signifikante Unterschiede gab es auch bei mehreren Parametern, die bei Aufnahme gemessen wurden. So waren die Plasmalipaselevel bei biliären Pankreatitiden höher als bei den äthyltoxischen. In früheren Arbeiten wurde dies bereits beschrieben (Pezilli et al., 1993; Cornett et al., 2011). Dieses Ergebnis ließ sich in gleicher Weise reproduzieren, wenn nur Erstereignisse analysiert und chronische Pankreatitiden ausgeschlossen wurden. Die Ätiologie scheint hier also eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine Erklärung könnte der unterschiedliche Triggermechanismus sein, der die Erkrankung auslöst: zum einen ein direkter toxischer Effekt durch Alkohol auf das Pankreas, zum anderen ein plötzlicher

Verschluss des Gallengangs durch Steine und ein damit verbundenes höheres Plasmalipaselevel. Weiterhin kommt auch in Betracht, dass Alkohol eine analgetische Wirkung hat und es deshalb zu einer verzögerten Vorstellung des Patienten in der Notaufnahme kommt (James et al., 1978). Die idiopathische Pankreatitis nimmt hierbei eine Mittelstellung ein. Die Plasmalipaselevel lagen zwischen denen der biliären und der äthyltoxischen Pankreatitis. Dies spricht dafür, dass die idiopathische Pankreatitis als eigene Entität betrachtet werden sollte oder dass sie ein Kompositum aus nicht erkannter biliärer und alkoholischer Pankreatitis ist.

Im Vergleich mit den anderen ätiologischen Subtypen hatten Patienten mit äthyltoxischer Pankreatitis die höchste Herzfrequenz sowie den höchsten Hämatokrit bei Aufnahme. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine kleinere retrospektive Studie (Cho et al., 2015). Erhöhte Herzfrequenz und Hämatokrit sind Kennzeichen für eine Hämokonzentration. Bei der akuten Pankreatitis steht die Hämokonzentration bei Aufnahme im Zusammenhang mit der Entwicklung von Nekrosen (Baillargeon et al., 1998; Gan et Romagnuolo., 2004). In unserem Kollektiv hatten Patienten mit alkoholtoxischer Genese die meisten nekrotisierenden Verläufe. Auffallend war, dass die idiopathische Pankreatitis auch eine hohe Rate an nekrotisierenden Verläufen aufwies, obwohl der gemessene Hämatokrit ähnlich niedrig war wie bei der biliären Pankreatitis. Möglicherweise sind ein hoher Hämatokrit und gehäuftes Auftreten von Nekrosen eine Besonderheit bei der alkoholtoxischen Pankreatitis, und der Zusammenhang zwischen beiden Faktoren nur eine Begleiterscheinung. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass eine intensivere Flüssigkeitstherapie das Auftreten von Nekrosen nicht verhindern kann (de Madaria et al., 2011).

Bezüglich des BMI fanden sich signifikante Unterschiede bei äthyltoxischer und biliärer Genese. So war der BMI bei der biliären Pankreatitis höher als in den Vergleichsgruppen. Es wurde beschrieben, dass Übergewicht mit einem höheren Risiko einhergeht, eine symptomatische Cholezystolithiasis zu entwickeln (Stender et al., 2013). Dagegen war eine alkoholische Genese häufiger mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert und geht wahrscheinlich auch mit Malassimilation einher. Einige Autoren haben einen Zusammenhang zwischen dem BMI und einer schweren Verlaufsform der akuten Pankreatitis beschrieben (De Waele et al., 2006; Uomo et al., 2007).

In unserem Kollektiv wurden rezidivierende Episoden am häufigsten durch Alkohol verursacht, gefolgt von idiopathischer Genese und anderen spezifischen Ursachen. In der Literatur findet man Angaben dazu, dass übermäßiger Alkoholkonsum, idiopathische Pankreatitiden, ein Pankreas divisum und Nikotinkonsum häufiger mit Rezidiven einhergehen (Yadav et al., 2012; Vipperla et al., 2014; Cavestro et al., 2014). Die Anzahl rezidivierender biliärer Pankreatitiden war vergleichsweise gering, auch chronische Verläufe waren in dieser Gruppe kaum zu finden. Eine Erklärung dafür wäre, dass bei Patienten mit biliärer Pankreatitis eine zeitnahe Cholezystektomie durchgeführt wurde. Bekannt ist, dass sich das Risiko für rezidivierende Episoden erhöht, wenn die Cholezystektomie nach stattgehabter biliärer Pankreatitis hinausgezögert wurde (Yadav et al., 2012). Die äthyltoxische Pankreatitis hat am häufigsten zu einer chronischen Pankreatitis geführt. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass Nikotinkonsum das Fortschreiten einer chronischen, alkoholtoxischen Pankreatitis begünstigen kann (Maisonnette et al., 2005; Lankisch et al., 2009c). Ein interessanter Aspekt unserer Arbeit war die Tatsache, dass chronische Verläufe auch bei idiopathischer Genese und anderen Ursachen auftraten und insgesamt betrachtet gar nicht so selten waren. Dies widerspricht der Annahme, dass chronische Pankreatitiden nur bei Alkoholikern vorkommen (Lankisch et al., 2009c).

Wenn wir nun zu unserer eingangs formulierten Frage zurückkehren „Was charakterisiert Patienten mit einem ungünstigen Verlauf?“, so ist die Ätiologie ein Teil davon. Mehrere Autoren haben den Einfluss verschiedener ätiologischer Subtypen auf den weiteren Verlauf und die Mortalität der akuten Pankreatitis beschrieben. In einigen Arbeiten war die biliäre Pankreatitis mit einem höheren Krankheitsschweregrad assoziiert als die alkoholische Pankreatitis (de Beaux et al., 1995; Uomo et al., 2007), bei anderen wiederum hatte die alkoholische Genese eine schlechtere Prognose (Cho et al., 2015). Ebenso gab es Studien, bei denen der ätiologische Subtyp den weiteren Verlauf der Erkrankung bzw. die Mortalitätsrate nicht beeinflusst hat (Uhl et al., 1996; Gullo et al., 2002). In unserem Kollektiv gab es signifikante Unterschiede beim Outcome. Bei der äthyltoxischen Pankreatitis sahen wir eine hohe Rate an Nekrosen und eine geringe Mortalitätsrate. Die biliäre Pankreatitis hatte sowohl bei der Mortalität, Nekrosen und persistierendem Organversagen die niedrigste Rate. Bei der idiopathischen Pankreatitis zeigte sich die

höchste Rate an persistierendem Organversagen und Mortalität. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Organversagen und Nekrosen unabhängige Faktoren sind (Lankisch et al., 2000) und dass Organversagen mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Thandassery et al., 2013). Eine hohe Mortalitätsrate bei idiopathischer Pankreatitis wurde auch in einigen anderen Studien berichtet (de Beaux et al., 1995; Frey et al., 2006; Bai et al., 2007; Chen et al., 2013). Demnach könnte es sinnvoll sein, die Ursache der akuten Pankreatitis zu identifizieren und somit Patienten mit einem höheren Risiko für systemische Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Bei der Analyse der Todesfälle fiel auf, dass Komorbiditäten auch eine wichtige Rolle für den weiteren Verlauf der Erkrankung spielen. Wir konnten zeigen, dass Komorbiditäten und ein hohes Alter starke Prädiktoren eines Organversagens sind. Dies wurde bereits früher beschrieben (Li et al., 2010). Allerdings hatten diese zwei Faktoren keinen bedeutenden Einfluss auf lokale Komplikationen. Von zwölf verstorbenen Patienten hatten nur fünf einen nekrotisierenden Verlauf, währenddessen bei allen relevante Begleiterkrankungen vorlagen. In nur drei Fällen war die akute Pankreatitis direkte Todesursache und bei insgesamt sechs Patienten bestand eine fortgeschrittene maligne Erkrankung. Die hohe Rate an malignen Erkrankungen deckt sich mit den Daten einer früheren Studie, die sich mit Komorbiditäten beschäftigt hat (Frey et al., 2007). Dabei war eine metastasierte Tumorerkrankung innerhalb von drei Monaten nach dem Ereignis die Begleiterkrankung mit der höchsten Mortalitätsrate. In der Arbeit von Singh et al. (2011) hatten drei von fünf verstorbenen Patienten mit ödematöser Pankreatitis eine fortgeschrittene maligne Erkrankung. Man könnte annehmen, dass das Versterben an einer akuten Pankreatitis eine Begleiterscheinung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sein könnte. Darüber hinaus könnten intensivmedizinische Behandlungen bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen eher zurückhaltend eingesetzt worden sein. Es wäre denkbar, dass diese Vermutung für einige der verstorbenen Patienten in unserem Kollektiv zutrifft.

Komorbiditäten scheinen für das Outcome also wichtiger zu sein als für lokale Komplikationen. Eine Erklärung dafür, dass Begleiterkrankungen keinen wesentlichen Einfluss auf lokale Komplikationen haben, könnten bestimmte Patientencharakteristika sein. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass lokale Komplikationen meist bei jüngeren

Patienten mit alkoholischer Pankreatitis auftraten. Auch wenn ausschließlich nicht-alkoholische Episoden analysiert wurden, konnten wir den gleichen Zusammenhang zwischen Komorbidität und Organversagen sowie lokalen Komplikationen darstellen. In unserer Kohorte waren akute peripankreatische Flüssigkeitsansammlungen die häufigsten lokalen Komplikationen. In einer aktuelleren Publikation wurde unter anderem ein junges Alter als prädisponierender Faktor für eine vermehrte Flüssigkeitssequestration identifiziert (de Madaria et al., 2014). In unserer Arbeit wurde diese Zielgruppe mit einer aggressiveren Volumengabe behandelt. Folglich könnte die intensive Volumenzufuhr bei jüngeren Patienten, die wahrscheinlich auch eine geringere Rate an Komorbiditäten aufwiesen, zu den oben beschriebenen lokalen Komplikationen geführt haben.

Insgesamt gab es bei unserem Patientenkollektiv eine eher niedrige Rate an Komplikationen. In einigen Studien lagen die Raten des Organversagens zwischen 28% und 56% mit einer Gesamtmortalität von bis zu 20% (Buchler et al., 2000, Mofidi et al., 2006, Sharma et al., 2007, Rocha et al., 2009). Bei unserem Kollektiv hatten 14,3% der Patienten ein Organversagen. Lokale Komplikationen lagen bei 38,4%, wobei 13,4% durch Nekrosen bedingt waren. Dieses Ergebnis deckt sich mit Angaben aus einigen aktuelleren Publikationen (Wall et al., 2011, de Madaria et al., 2011, Warndorf et al., 2011). Es ist nicht ganz ersichtlich, warum es bedeutende Unterschiede bei den angegebenen Komplikationen gab. In den letzten Jahren wurde zwar ein leichter Rückgang der Mortalität und des Krankheitsschweregrads bei der akuten Pankreatitis berichtet (Lankisch et al., 2009a, Satoh et al., 2011, Mendez- Bailon et al., 2015), trotzdem lassen sich diese Unterschiede dadurch nicht vollständig erklären. Der retrospektive Charakter dieser Studien könnte dabei ebenso eine Rolle gespielt haben, da einige Patientenakten möglicherweise eine lückenhafte Dokumentation aufwiesen und somit Komplikationen im Verlauf nicht richtig eingeordnet wurden. In unserer Arbeit war die Mortalitätsrate mit 3,1% vergleichsweise niedrig und war sowohl durch Organversagen als auch lokale Komplikationen bedingt. Wir denken, dass unsere Daten insgesamt ein verlässliches Bild widerspiegeln.

Ein weiterer interessanter Aspekt war der Vergleich von Patienten mit akut-auf-chronischer Pankreatitis und Patienten mit einem Erstereignis. Die Outcomeparameter aller Episoden, Erstereignissen und akut-auf-chronischen Pankreatitiden unterschieden sich nicht

wesentlich voneinander. In einer früheren Arbeit wurde beschrieben, dass bei Patienten mit akutem Schub einer chronischen Pankreatitis eine geringere Rate an Organversagen, Intensivbehandlungen und Mortalität nachzuweisen war (Akshintala VS et al., 2013). Wir konnten zumindest auch eine leichte Tendenz erkennen, dass Patienten mit akut-auf-chronischer Pankreatitis eine geringfügig niedrigere Mortalitätsrate und eine etwas niedrigere Rate an schweren Verläufen aufwiesen. Andererseits hatten diese Patienten, verglichen mit allen anderen Fällen, häufiger ein akutes Nierenversagen und mussten häufiger intensivmedizinisch behandelt werden. Da die absolute Anzahl an Komplikationen in dieser Gruppe relativ klein war, lassen sich hieraus jedoch keine sicheren Schlüsse ziehen.

Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse bringt der retrospektive Charakter dieser Studie Limitationen mit sich. Zunächst ist es mit so einem Studiendesign nicht möglich, einen eindeutigen Kausalzusammenhang zwischen verschiedenen Parametern herzustellen. Betrachtet man die Menge der applizierten Flüssigkeit, so könnte die tatsächliche Volumenmenge insgesamt zu hoch geschätzt worden sein, da womöglich angeordnetes Volumen mitgezählt wurde, welches die Patienten gar nicht erhalten haben. Eine geringere Volumenmenge hätte die Hauptaussage dieser Studie bekräftigt. Darüber hinaus waren nicht immer alle Angaben in den Patientenakten vorhanden, beispielsweise um systemische Komplikationen sicher auszuschließen. Um ein möglichst breites Spektrum an Patienten in die Studie miteinschließen zu können, haben wir uns meist auf Parameter konzentriert, die der Dokumentation regelhaft zu entnehmen waren. Es gingen aber zum Teil auch lückenhafte Patientenakten in die Analyse mit ein, die möglicherweise die Rate an systemischen Komplikationen unterschätzt haben. Dennoch wurde bei annähernd jedem Patienten eine adäquate Bildgebung (Sonographie, Endosonographie, ggf. CT) im stationären Verlauf durchgeführt. Anhand der Anzahl an lokalen Komplikationen und den zusätzlichen Informationen aus den Epikrisen glauben wir, den Schweregrad der Erkrankung realistisch dargestellt zu haben. Wir denken auch, dass wir die Ätiologie in den meisten Fällen richtig kategorisiert haben. Ebenso konnten alle relevanten Komorbiditäten den Epikrisen entnommen werden.

Anhand unserer Arbeit lassen sich keine direkten Empfehlungen für die Therapie der akuten Pankreatitis ableiten. Aufgrund der Ergebnisse einiger Publikationen (Mao et al.,

2009; Mao et al., 2010; de Madaria et al., 2011) sollte die Auffassung, dass Komplikationen durch eine intensivere Volumentherapie verhindert werden können, noch einmal neu überdacht werden. Die Ergebnisse unserer Studie beziehen sich hauptsächlich auf Patienten mit mildem oder moderatem Verlauf, da die Mehrheit der Patienten (95%) dort einzuordnen war. 2009 wurde der HAPS-Score entwickelt, um Patienten mit mildem Verlauf rechtzeitig zu erkennen (Lankisch et al., 2009b). Möglicherweise sollten Patienten mit einem vorhergesagten „milden“ Verlauf nicht mit einer aggressiveren Flüssigkeitsgabe behandelt werden. Die Zeitspanne, in der das Volumen verabreicht wurde, könnte auch eine Rolle gespielt haben. Möglicherweise ist dies in mehreren Fällen zu spät erfolgt und so wären unterschiedliche Ergebnisse in tierexperimentellen Studien zu erklären. Wir denken, dass das applizierte Volumen innerhalb der ersten 24h nicht über vier Litern liegen sollte, es sei denn andere Gründe erfordern eine intensivere Flüssigkeitstherapie. Die applizierte Flüssigkeit sollte so wenig Chlorid wie möglich enthalten.

Für die Prognose der akuten Pankreatitis scheinen auch zwei weitere Faktoren eine bedeutsame Rolle zu spielen – Ätiologie und Komorbiditäten. In der Literatur herrscht bislang Uneinigkeit darüber, wie sich die Ätiologie auf den weiteren Verlauf auswirkt. Wir konnten zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen alkoholischer, biliärer und idiopathischer Genese gab, sowohl bei Parametern bei Aufnahme als auch beim Outcome. Wir denken, dass weitere Arbeiten notwendig sein werden, die eine umfassende Analyse der Ätiologie in jeder einzelnen Episode beinhalten und so bestimmte Risikofaktoren identifiziert werden können. In unserer Studie hat sich bestätigt, dass Komorbiditäten einen bedeutenden Einfluss auf das Auftreten von Organversagen haben, nicht jedoch auf lokale Komplikationen. Die meisten der verstorbenen Patienten hatten ein fortgeschrittenes Alter und mehrere chronische Erkrankungen. Daraus lässt sich folgern, dass diese Patientengruppe ein besonderes Augenmerk verlangt und die Prävention des Organversagens ein Schwerpunkt bei der Behandlung der akuten Pankreatitis sein sollte.

5 Zusammenfassung

Eine frühe intensive Volumengabe wird im Allgemeinen für die Behandlung der akuten Pankreatitis empfohlen, um Komplikationen zu verhindern. Bisher gibt es allerdings nur sehr wenige Daten, die für diese Vorgehensweise sprechen. In unserer retrospektiven Studie wurde der Effekt der Volumengabe auf das Outcome der akuten Pankreatitis untersucht. Es wurde auch analysiert, in welchem Zusammenhang Komorbidität und Komplikationen stehen und ob die Ätiologie einen Unterschied beim Outcome macht.

Insgesamt wurden 391 Fälle mit akuter Pankreatitis in die Studie eingeschlossen, die in den Jahren 2008-2011 stationär in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, behandelt wurden.

In unserem Patientenkollektiv war eine intensivere Volumenapplikation mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Es fanden sich häufiger moderate oder schwere Krankheitsverläufe, lokale Komplikationen wie APFCs und/oder Nekrosen sowie ein höherer maximal gemessener CRP-Wert. Mit einem jungen Alter, einem hohen Hämatokrit und einer hohen Leukozytenzahl haben wir Parameter bei Aufnahme identifiziert, die dazu veranlasst haben, ein aggressiveres Volumenmanagement anzuwenden und die in weiteren Studien berücksichtigt werden sollten. Die verstärkte Entzündungsreaktion führten wir auf den hohen Chloridgehalt der applizierten Flüssigkeit zurück, die im Studienzeitraum verwendet wurde. Anhand der Ergebnisse unserer Arbeit und der aktuellen Studienlage tendieren wir dazu, eine vorsichtige Volumenapplikation bei der Behandlung der akuten Pankreatitis anzuwenden.

Bei dem Vergleich der drei häufigsten ätiologischen Gruppen waren signifikante Unterschiede bei verschiedenen Charakteristika zu erkennen, so auch beim Outcome. Wir denken, dass biliäre, äthyltoxische und idiopathische Pankreatitiden als eigene Entität betrachtet und in weiteren Arbeiten mitberücksichtigt werden sollten. Die vorliegende Studie hat auch gezeigt, dass Komorbiditäten das Risiko für Organversagen erhöhen, nicht jedoch für lokale Komplikationen. Wir haben somit Parameter identifiziert, die relevant für die Prognose der akuten Pankreatitis sind.

6 Literaturverzeichnis

- Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, Khashab MA, Lennon AM, Makary MA, Hirose K, Andersen DK, Kalloo AN, Singh VK (2013): A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas* 42: 1245-1250
- Al Mofleh IA (2008): Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 14: 675-684
- Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner AS (2007): Drug-induced acute pancreatitis: An evidence- based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 648-661
- Bai Y, Liu Y, Jia L, Jiang H, Ji M, Lv N, Huang K, Zou X, Li Y, Tang C, Guo X, Peng X, Fang D, Wang B, Yang B, Wang L, Li Z (2007): Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients. *Pancreas* 35: 232-237
- Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA (1998): Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 93: 2130-2134
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. (2013): Classification of acute pancreatitis- 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62: 102-111
- Barreto SG, Tiong L, Williams R (2011): Drug- induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single- centre experience from Australia. *J Pancreas* 12: 581-585
- Bassi D, Kollias N, Fernandez-del Castillo C, Foitzik T, Warshaw AL, Rattner DW (1994): Impairment of pancreatic microcirculation correlates with the severity of acute experimental pancreatitis. *J Am Coll Surg* 179: 257-263
- Bernard C (1856): Lecons de physiologie expérimentale. Paris. *Bailliere* 2: 278
- Bradley EL III. (1993): A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 128: 586-590

- Brown A, Orav J, Banks PA (2000): Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 20: 367-372
- Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA (2002): Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2: 104-107
- Buchler MW, Gloor B, Muller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W (2000): Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 232: 619-626
- Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G (2005): Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP* 6: 438-444
- Cavestro GM, Leandro G, Di Leo M, Zuppardo RA, Morrow OB, Notaristefano C, Rossi G, Testoni SG, Mazzoleni G, Alessandri M, Goni E, Singh SK, Giliberti A, Bianco M, Fanti L, Viale E, Arcidiacono PG, Mariani A, Petrone MC, Testoni PA (2014): A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 47: 205-10
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987): A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373-383
- Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, Park W, Visser BC (2013): The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998-2007. *Pancreas* 42: 1-5
- Chiari H (1896): Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Z Heilk* 17: 69-96
- Cho YS, Lim H, Kim SH (2007): Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 24: 276 – 280
- Cho JH, Kim TN, Kim SB (2015): Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 15:87

- Cobb JP, O'Keefe GE (2004): Injury research in the genomic era. *Lancet* 363: 2076-2083
- Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC (1985): Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 26: 724-729
- Cornett DD, Spier BJ, Eggert AA, Pfau PR (2011): The causes and outcome of acute pancreatitis associated with serum lipase > 10,000 u/l. *Dig Dis Sci* 56: 3376-3381
- de Beaux AC, Palmer KR, Carter DC (1995): Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases. *Gut* 37: 121-126
- de Madaria E, Soler G, Lopez-Font I, Zapater P, Martínez J, Gómez-Escolar L, Sánchez-Fortún C, Sempere L, Pérez-López J, Lluís F, Pérez-Mateo M (2010): Update of the Atlanta classification of severity of acute pancreatitis: should a moderate category be included? *Pancreatology* 9: 433- 4
- de Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, Sempere L, Sánchez-Fortún C, Pérez-Mateo M (2011): Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 106: 1843- 1850
- de Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, Nu BU, Rey-Riviero M, Acevedo-Piedra NG, Martínez J, Lluís F, Sánchez-Payá J, Singh VK (2014): Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 997-1002
- De Waele B, Vanmierlo B, Van Nieuwenhove Y, Delvaux G (2006): Impact of body weight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Pancreas* 32: 343-345
- Dimagno MJ, Wamsteker EJ, Debenedet AT (2009): Advances in managing acute pancreatitis. *F1000 Med Rep* 1:59
- Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R (2006): Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 25: 497-504

-
- Eland IA, Sturkenboom MJCM, Wilson JHP, Stricker BHC (2000): Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985-1995. *Scand J Gastroenterol* 35: 1110-1116
- Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladius-Ussing O, Sorensen HT (2002): Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark. A register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol* 37: 1461-1465
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, Moore JP, Fennerty MB, Ryan ME, Shaw MJ, Lande JD, Pheley AM (1996): Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 335: 909-918
- Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH (2006): The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas* 33: 336-344
- Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH (2007): Comorbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointestinal Surg* 11: 733-742
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM (2008): Acute pancreatitis. *Lancet* 371: 143-152
- Gan SI, Romagnuolo J (2004): Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci* 49: 1946-1952
- Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST (2008): Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1070-1076
- Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG (2009): Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 9: 770-776
- Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Katz L (2010): Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12: 766-771

- Goldacre MJ, Roberts SE (2004): Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 328: 1466-1469
- Gullo L, Migliori M, Oláh, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H (2002): Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 24: 223-227
- James MF, Duthie AM, Duffy BL, McKeag AM, Rice CP (1978): Analgesic effect of ethyl alcohol. *Br J Anaesth* 50: 139-141
- Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M (2009): Acute pancreatitis: A literature review. *Med Sci Monit* 15: RA 147-156
- Johnson CD, Abu-Hilal M (2004): Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 53: 1340-4
- Katuchova J, Bober J, Harbulak P, Hudak A, Gajdzik T, Kalanin R, Radonak J (2014): Obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis patients. *Wien Klin Wochenschrift* 126: 223-227
- Kellum JA (2002): Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30: 300-305
- Kellum JA, Song M, Almasri E (2006): Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130: 962-967
- Kerner T, Vollmar B, Menger MD, Waldner H, Messmer K (1996): Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats. *J Surgical Res* 62: 165-171
- Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, Najafi A (2008): Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail* 30: 535-539

-
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
- Knol JA, Inman MG, Strodel WE, Eckhauser F (1987): Pancreatic response to crystalloid resuscitation in experimental pancreatitis. *J Surg Res.* 43: 387-392
- Kuwabara K, Matsuda S, Fushimi K, Ishikawa KB, Horiguchi H, Fujimori K (2011): Early crystalloid fluid volume management in acute pancreatitis: association with mortality and organ failure. *Pancreatology* 11: 351–361
- Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC (2011): Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 106: 1697-1704
- Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F (1995): Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 37: 565-567
- Lankisch PG, Assmus C, Pflithofer D, Struckmann K, Lehnick D (1999): Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 26: 55-57
- Lankisch PG, Pflithofer D, Lehnick D (2000): No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 20: 319-322
- Lankisch PG, Mahlke R, Blum T, Bruns A, Bruns D, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2001): Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol* 96: 2081-2085
- Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels A.B (2002): Epidemiology of Pancreatic Diseases in Lüneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology* 2: 469-477
- Lankisch PG, Karimi M, Bruns A, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2009a): Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Lüneburg County, Germany: a population-based study. *Pancreatology* 9: 420-426

- Lankisch PG, Weber- Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB (2009b): The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: 702–705
- Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P (2009c): Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 104: 2797-2805
- Li XY, Wang XB, Liu XF, Li SG (2010): Prevalence and risk factors of organ failure in patients with severe acute pancreatitis. *World J Emerg Med* 1: 201-204
- Maisonneuve P, Lowenfels AB., Müllhaupt B, Cavallini G, Lankisch PG, Andersen JR, Dimagno EP, Andrén- Sandberg A, Domellöf L, Frulloni L, Ammann RW (2005): Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 54: 510-514
- Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, Min D, Zhang S (2009): Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J* 122: 169-173
- Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD (2010): Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 123: 1639-1644
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ (1995): Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-1652
- Martinez J, Johnson CD, Sanchez- Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M (2006): Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 6: 206-209
- Mendez-Bailon M, de Miguel Yanes JM, Jimenez-Garcia R, Hernandez-Barrera V. Perez-Farinos N, Lopez-de-Andres A (2015): National trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis among type 2 diabetics and non-diabetics in Spain (2001-2011). *Pancreatology* 15: 64-70

- Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW (2006): Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 93: 738-744
- Mole DJ, Hall A, Mckeown D, Garden OJ, Parks RW (2011): Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB* 13: 51-58
- Muckart DJ, Bhagwanjee S (1997): American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 25: 1789- 1795
- Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S (2015): Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 14: 422-428
- Omdal T, Dale J, Lie SA, Iversen KB, Flaatten H, Ovrebø K (2011): Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 46:1389-98
- Opie EL (1901): The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to fat necrosis. *Johns Hopkins Hosp Bull* 12: 19-21
- Ortega AR, Gomez-Rodriguez R, Romero M, Fernandez-Zapardiel S, Cespedes MM, Carrobes JM (2011): Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of “idiopathic” acute pancreatitis. *Pancreas* 40: 289-294
- Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A, Sadr-Azodi O (2011): Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatology* 11: 464-468

- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC (2010): Comparison of BISAP, Ranson's, Apache-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 105: 435-41
- Park JY, Jeon TJ, Ha TH, Hwang JT, Sinn DH, Oh TH, Shin WC, Choi WC (2013): Bedside index for severity in acute pancreatitis: comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 12: 645-650
- Perez-Mateo M (2006): How we predict the etiology of acute pancreatitis. *JOP* 7: 257-261
- Petrov MS, Windsor JA (2010): Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol* 105: 74-6
- Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA (2010): Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 139: 813-820
- Pezzilli R, Billi P, Miglioli M, Gullo L (1993): Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 38: 1265-1269
- R Development Core Team VA. (2012): R: A Language and Environment for Statistical Computing.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC (1974); Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 139: 69-81
- Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Diaz G (2005): Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 11: 7018-7023
- Rocha FG, Benoit E, Zinner MJ, Whang EE, Banks PA, Ashley SW, Morteale KJ (2009): Impact of radiologic intervention on mortality in necrotizing pancreatitis: the role of organ failure. *Arch Surg* 144: 261-265

- Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, Kuriyama S, Tsuji I, Satoh A, Hamada S, Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas (2011): Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 40: 503-507
- Schmid SW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, Buchler MW (1999): The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 45: 311-316
- Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R, Perez-Mateo M (2008): Obesity and fat distribution imply greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* 8: 257-264
- Sharma M, Banerjee D, Garg PK (2007): Characterization of newer subgroups of fulminant and subfulminant pancreatitis associated with a high early mortality. *Am J Gastroenterol* 102: 2688-2695
- Shen HN, Lu CL, Li CY (2012): Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Diabetes Care* 35: 1061-1066
- Simoës M, Alves P, Esperto H, Canha C, Meira E, Ferreira E, Gomes M, Fonseca I, Barbosa B, Costa JN (2011): Predicting Acute Pancreatitis Severity: Comparison of Prognostic Scores. *Gastroenterology Research* 4: 216-222
- Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA (2009): A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 104: 966-971
- Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Morteale KJ, Conwell DL, Banks PA (2011): An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 1098-103

- Sinha A, Vázquez NQ, Faghieh M, Afghani E, Zaheer A, Khashab MA, Lennon AM, de-Madaria E, Singh VK (2016): Early predictors of fluid sequestration in acute pancreatitis: A validation study. *Pancreas* 45: 306-3010
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ (2008): Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 22: 45-63
- Stender S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A (2013): Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study. *Hepatology* 58: 2133-2141
- Tenner S, Sica G, Hughes M, Noordhoek E, Feng S, Zinner M, Banks PA (1997): Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 113: 899-903
- Tenner S (2004): Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 99: 2489-2494 Review
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of Gastroenterology (2013): American college of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108: 1400-1415
- Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R (2013): Dynamic nature of organ failure in severe acute pancreatitis: the impact of persistent and deteriorating organ failure. *HPB* 15: 523-528
- Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C (2009): Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art. *World J Gastroenterol* 15: 2945-2959
- Trapnell JE, Duncan EH (1975): Patterns of incidence in acute pancreatitis. *Br Med J* 2: 179-183
- Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW (1996): Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 13: 335-343

- UK Working Party on Acute Pancreatitis (2005): UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 54 (Suppl III): iii1-9
- Uomo G, Talamini G, Rabitti PG, Cataldi F, Cavallera A, Rengo F (1998): Influence of advanced age and related comorbidity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 30: 616-621
- Uomo G, Pezilli R, Gabbrielli A, Castoldi L, Zerbi A, Frulloni L, De Rai P, Cavallini G, Di Carlo V; ProInf-AISP Study Group (2007): Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: results of a prospective multicentre study. ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Dig Liver Dis* 39: 829-837
- Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, Petersen BT, Baron TH, Farnell MB, Sarr MG (2009): Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *Am J Gastroenterol* 104: 710-715
- Vipperla K, Papachristou GI, Easler J, Muddana V, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D (2014): Risk of and factors associated with readmission after a sentinel attack of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 12: 1911-1919
- Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S (2011): Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 40: 547-550
- Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Mougnyan C, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB (2011): Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 705-709
- Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ (2009): Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 15: 1427-1430
- Wang SQ, Li SJ, Feng QX, Feng XY, Xu L, Zhao QC (2011): Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol* 11: 92-98

-
- Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW (2003): Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 3: 115-127
- Wilson C, Heath DI, Imrie CW (1990): Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 77: 1260-1264
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA (2008): The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 57: 1698–1703
- Wu BU, Johannes RS, Sun X, Cornwell DL, Banks PA (2009): Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 137: 129-135
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TB, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Cornwell DL (2011): Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9: 710-717
- Yadav D, Lowenfels AB (2006): Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. A systematic review. *Pancreas* 33: 323-330
- Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI (2012): Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 107: 1096-1103
- Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, Liu Y, Liu L, Wang B, Tian K, Li X, Zhu S, Wang CY (2013): Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 19: 2044-2052

7 Weitere Verzeichnisse

7.1 Internetquellen

<http://de.statista.com>. (26. 06 2014). Von

<http://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/113/regressionsanalyse>
abgerufen

www.geriatrie-bochum.de. (04. 01 2013). Von www.geriatrie-bochum.de/assessment/index.htm abgerufen

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der akuten Pankreatitis (Eigene Darstellung, angelehnt an Frossard et al., 2008)	8
Abbildung 2: Gründe für den Ausschluss von 226 Fällen	23
Abbildung 3: Alter und Geschlechterverteilung bei den Episoden der akuten Pankreatitis, nach Ätiologie geordnet. Häufigkeiten sind in absoluten Zahlen angegeben.	25
Abbildung 4: Verteilung der Volumenmenge bis 24h nach Aufnahme.....	26
Abbildung 5: Verteilung der Volumenmenge 24-48h nach Aufnahme.....	27
Abbildung 6: Verteilung der Volumenmenge gesamt (0-48h)	27
Abbildung 7: Vergleich der Volumengabe innerhalb von 24h nach Aufnahme bei Patienten mit und ohne Nekrosen (kein signifikanter Unterschied)	28
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen maximal gemessenem CRP und appliziertem Volumen innerhalb von 24h (winsorisiert).....	29
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und Patientenalter (winsorisiert)	29
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und gemessenen Hämatokrit bei Aufnahme (winsorisiert).....	30
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen appliziertem Volumen (in 24h) und Leukozytenzahl bei Aufnahme (winsorisiert)	30
Abbildung 12: Lokale Komplikationen und Organversagen in Abhängigkeit von Alter und Charlson- Komorbiditätsindex	34

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der akuten Pankreatitis nach Atlanta Klassifikation (Bradley, 1993) und revidierter Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013), AP= Akute Pankreatitis	10
Tabelle 2: Lokale Komplikationen nach revidierter Atlanta Klassifikation (Banks et al., 2013); Nekrosen können intra- und extrapankreatisch auftreten	11
Tabelle 3: Charlson-Komorbiditätsindex (Charlson et al., 1987).....	19
Tabelle 4: Parameter bei Aufnahme, angegeben sind Median [1. Quartil; 3. Quartil]. Hkt = Hämatokrit	24
Tabelle 5: Outcomeparameter; angegeben sind Anzahl und Median [1. Quartil; 3. Quartil]	24
Tabelle 6: Applizierte Volumina	27
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen Volumengabe und Outcomeparametern unter Berücksichtigung der Kovariablen Alter, Hämatokrit und Leukozytenzahl..	31
Tabelle 8: Charakteristika der akuten Pankreatitis, nach Ätiologie sortiert. P- Wert steht für Unterschiede zwischen den Gruppen. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. n.s. = nicht signifikant.....	32
Tabelle 9: Anzahl der Komplikationen aller Ereignisse. Erstereignisse und akut-auf-chronische Pankreatitiden unterschieden sich nicht wesentlich voneinander.	33
Tabelle 10: Charakteristika der verstorbenen Patienten; CCI= Charlson-Komorbiditätsindex, KHK= Koronare Herzkrankheit, HCC=Hepatocelluläres Karzinom ¹ Pankreatische Metastasen, ² Tumorinfiltration des Pankreas, ³ Medikation mit Bevacizumab, *nekrotisierende Pankreatitis, †Obduktion erfolgt.....	35

8 Erklärung

Diese Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Lübeck, unter der Anleitung von Prof. Dr. Gunther Weitz durchgeführt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Veröffentlichungen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe. Ich erkläre außerdem, dass ich mich bisher noch keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe.

9 Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Gunther Weitz, der mir dieses Thema überlassen und die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht hat. Durch seinen Einsatz und hervorragende Betreuung hat er entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ich danke Herrn Prof. Dr. Klaus Fellermann und dem gesamten Team der Gastroenterologie für die Überlassung der Räumlichkeiten und ihrer Unterstützung während dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Archives der Medizinischen Klinik I, Frau Bünger und Frau Quirk, für das stets zuverlässige Suchen der benötigten Patientenakten bedanken.

Ebenso danke ich Frau Prof. König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für die statistische Beratung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Nina bedanken, die mir bei den vielen Stunden der Aktenauswertung Gesellschaft geleistet hat.

Ich danke all meinen Freunden für ihre Unterstützung während des Studiums. Besonders danke ich Evi und Caro, die mich stets motiviert haben, diese Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben. Ein besonderer Dank gilt meinem Vater, der mir bei dem Layout der Promotionsarbeit geholfen hat.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Andrea Weitalla
Anschrift: Gärtnerstraße 9, 18055 Rostock
Geburtsdatum und -ort: 22.12.1987 in Bremen
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schullaufbahn

1994-1998: Grundschule (St. Antonius Bremen)
1998-2000: Orientierungsstufe (St. Johannis Bremen)
2000-2007: bilinguales Gymnasium mit Schwerpunkt Englisch (Hermann-Böse-Gymnasium Bremen)
07/2007: Abschluss mit dem bilingualen Abitur

Studium

10/2007: Beginn des Medizinstudiums an der Universität zu Lübeck
09/2009: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2013-01/2014: Praktisches Jahr
1. Tertial: Klinik für Innere Medizin, UKSH Campus Lübeck
2. Tertial: Department of Surgical Gastroenterology, Rigshospitalet Kopenhagen, Dänemark
3. Tertial: Geriatrie, Krankenhaus Rotes Kreuz Lübeck
06/2014: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2011- 05/2017: Dissertation in der Medizinischen Klinik I, Universität zu Lübeck; Thema: „Verlaufsbestimmende Determinanten bei der akuten Pankreatitis - eine retrospektive Analyse von 391 konsekutiven Fällen“ (Prof. Dr. Gunther Weitz)

Berufliche Tätigkeit

- Seit 12/2014: Assistenzärztin am Zentrum für Innere Medizin, Abteilung für Gastroenterologie, Universitätsmedizin Rostock
- Seit 05/2015: Prüferärztin für klinische Studien

Publikationen

Weitz G, Voitalla J, Wellhöner P, Schmidt K, Büning J, Fellermann K (2014): Detrimental effect of high volume fluid administration in acute pancreatitis- A retrospective analysis of 391 patients. *Pancreatology* 14: 478-483

Weitz G, Voitalla J, Wellhöner P, Schmidt K, Büning J, Fellermann K (2015): Does etiology of acute pancreatitis matter? A review of 391 consecutive cases. *JOP* 16: 171-175

Weitz G, Voitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K (2016): Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Z Gastroenterol* 54: 226-230

Poster

Voitalla J, Fellermann K, Lehnert H, Weitz G: Akute Pankreatitis - Was hilft? Wann läuft's schlecht? Uni im Dialog, Lübeck 2012